

10/523008
ST/JP03/13134

10 Nov 10 PCT/PTO 01 FEB 2005

日 本 国 特 許 庁
JAPAN PATENT OFFICE

21.11.03

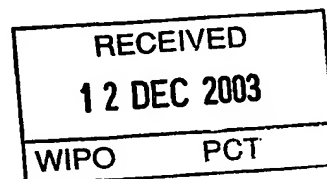
別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出 願 年 月 日
Date of Application: 2003年 2月17日

出 願 番 号
Application Number: 特願2003-037914
[ST. 10/C]: [JP2003-037914]

出 願 人
Applicant(s): 大塚製薬株式会社

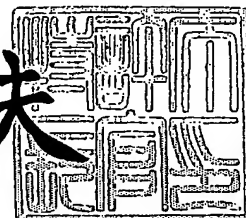


PRIORITY
DOCUMENT
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)

2003年11月11日

特許庁長官
Commissioner,
Japan Patent Office

今井康夫



出証番号 出証特2003-3092824

【書類名】 特許願

【整理番号】 342003JP

【提出日】 平成15年 2月17日

【あて先】 特許庁長官殿

【国際特許分類】 C07D233/54

【発明者】

 【住所又は居所】 徳島県鳴門市撫養町弁財天字三ツ井丁9 4 番地

 【氏名】 宇積 尚登

【発明者】

 【住所又は居所】 徳島県鳴門市大麻町市場字大畑2 4 番地

 【氏名】 藤田 繁和

【発明者】

 【住所又は居所】 徳島県板野郡北島町中村字日開野2 9 - 1 サンフラット
 B - 2 1 3

 【氏名】 黒田 英明

【発明者】

 【住所又は居所】 徳島県板野郡松茂町住吉4 8 7 コーポラスKOKUF
 U 3 - A

 【氏名】 志津田 卓也

【発明者】

 【住所又は居所】 徳島県徳島市城東町一丁目2 - 3 5

 【氏名】 壺内 英継

【特許出願人】

 【識別番号】 000206956

 【氏名又は名称】 大塚製薬株式会社

【代理人】

【識別番号】 100065215

【弁理士】

【氏名又は名称】 三枝 英二

【電話番号】 06-6203-0941

【選任した代理人】

【識別番号】 100076510

【弁理士】

【氏名又は名称】 掛樋 悠路

【選任した代理人】

【識別番号】 100086427

【弁理士】

【氏名又は名称】 小原 健志

【選任した代理人】

【識別番号】 100090066

【弁理士】

【氏名又は名称】 中川 博司

【選任した代理人】

【識別番号】 100094101

【弁理士】

【氏名又は名称】 舘 泰光

【選任した代理人】

【識別番号】 100099988

【弁理士】

【氏名又は名称】 斎藤 健治

【選任した代理人】

【識別番号】 100105821

【弁理士】

【氏名又は名称】 藤井 淳

【選任した代理人】

【識別番号】 100099911

【弁理士】

【氏名又は名称】 関 仁士

【選任した代理人】

【識別番号】 100108084

【弁理士】

【氏名又は名称】 中野 睦子

【手数料の表示】

【予納台帳番号】 001616

【納付金額】 21,000円

【提出物件の目録】

【物件名】 明細書 1

【物件名】 要約書 1

【包括委任状番号】 9708032

【プルーフの要否】 要

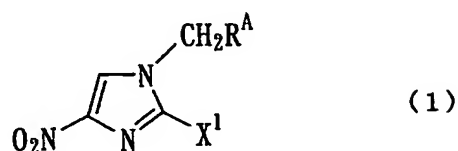
【書類名】 明細書

【発明の名称】 1 位置換-4-ニトロイミダゾール化合物及びその製造法

【特許請求の範囲】

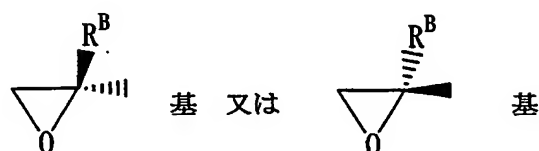
【請求項 1】 一般式 (1)

【化 1】



[式中、RAは、

【化 2】

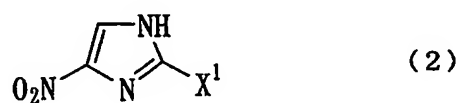


を示す。RBは、低級アルキル基を示す。X1は、ハロゲン原子を示す。]

で表される 1 位置換-4-ニトロイミダゾール化合物又はその塩。

【請求項 2】 一般式 (2)

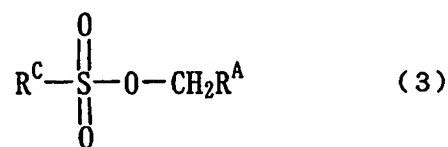
【化 3】



[式中、X1は、ハロゲン原子を示す。]

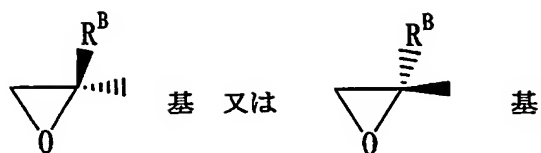
で表される 4-ニトロイミダゾール化合物と一般式 (3)

【化 4】



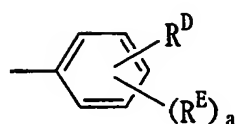
[式中、RAは、

【化5】



を示す。R^Bは、低級アルキル基を示す。R^Cは、基

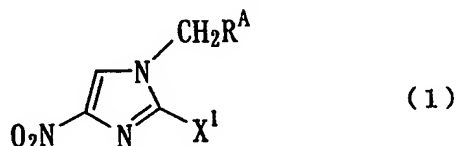
【化6】



を示す。R^Dは、ニトロ基を示す。R^Eは、ハロゲン原子又は低級アルキル基を示す。aは、0、1又は2を示す。aが2を示す場合、2つのR^Eは、同一であってもよいし、異なってもよい。]

で表されるグリシジルベンゼンスルホネート化合物とを反応させることにより、一般式(1)

【化7】



[式中、R^A及びX¹は前記に同じ。]

で表される1位置換-4-ニトロイミダゾール化合物を得ることを特徴とする1位置換-4-ニトロイミダゾール化合物の製造法。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】

本発明は、1位置換-4-ニトロイミダゾール化合物及びその製造法に関する

。

【0002】

【発明が解決しようとする課題】

本発明は、抗結核薬を合成するための中間体として使用できる新規な 1 位置換-4-ニトロイミダゾール化合物を提供することを課題とする。

【0003】

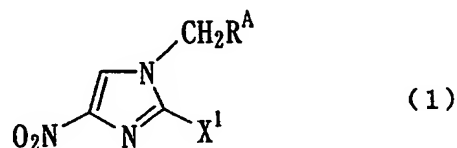
【課題を解決するための手段】

本発明者は、抗結核薬を合成するための中間体として使用できる新規な 1 位置換-4-ニトロイミダゾール化合物を開発すべく鋭意研究を重ねた結果、下記一般式 (1) で表される 1 位置換-4-ニトロイミダゾール化合物が本発明の課題を解決できることを見出した。本発明は、斯かる知見に基づき完成されたものである。

1. 本発明は、一般式 (1)

【0004】

【化 8】

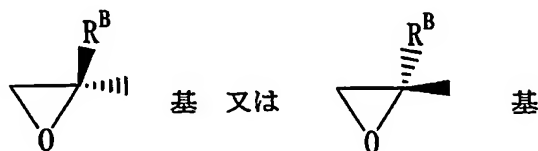


【0005】

[式中、RAは、

【0006】

【化 9】



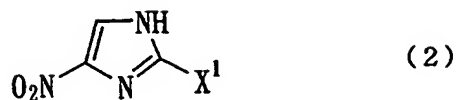
【0007】

を示す。RBは、低級アルキル基を示す。X1は、ハロゲン原子を示す。]
で表される 1 位置換-4-ニトロイミダゾール化合物又はその塩である。

2. 本発明は、一般式 (2)

【0008】

【化10】



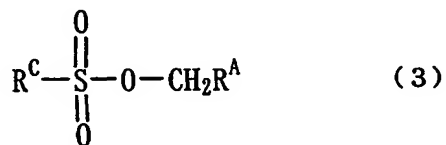
【0009】

[式中、X¹は、ハロゲン原子を示す。]

で表される 4-ニトロイミダゾール化合物と一般式 (3)

【0010】

【化11】

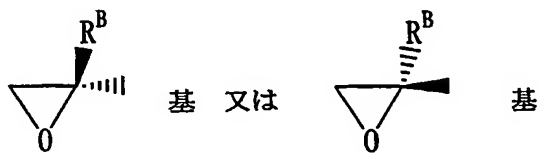


【0011】

[式中、R^Aは、

【0012】

【化12】

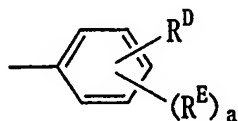


【0013】

を示す。R^Bは、低級アルキル基を示す。R^Cは、基

【0014】

【化13】



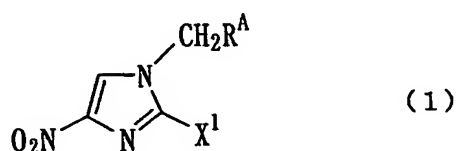
【0015】

を示す。 R^D は、ニトロ基を示す。 R^E は、ハロゲン原子又は低級アルキル基を示す。 a は、0、1又は2を示す。 a が2を示す場合、2つの R^E は、同一であってもよいし、異なってもよい。]

で表されるグリシジルベンゼンスルホネート化合物とを反応させることにより、一般式(1)

【0016】

【化14】



【0017】

[式中、 R^A 及び X^1 は前記に同じ。]

で表される1位置換-4-ニトロイミダゾール化合物を得ることを特徴とする1位置換-4-ニトロイミダゾール化合物の製造法である。

【0018】

【発明の実施の形態】

本明細書において、ハロゲン原子としては、弗素原子、塩素原子、臭素原子及び沃素原子が挙げられる。

【0019】

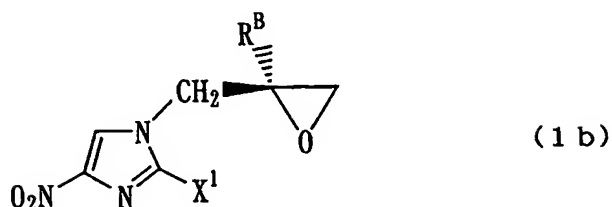
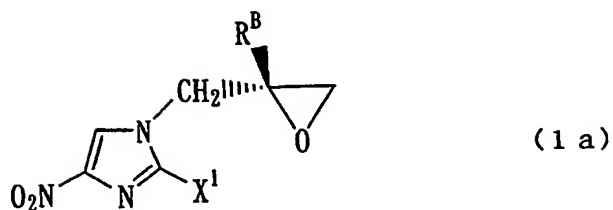
低級アルキル基としては、例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、 n -ブチル、イソブチル、 $tert$ -ブチル、 n -ペンチル、 n -ヘキシル基等の炭素数1～6の直鎖又は分枝鎖状のアルキル基を例示できる。

【0020】

本発明の一般式(1)で表される1位置換-4-ニトロイミダゾール化合物には、下記一般式(1a)及び一般式(1b)で表される化合物が包含される。

【0021】

【化15】



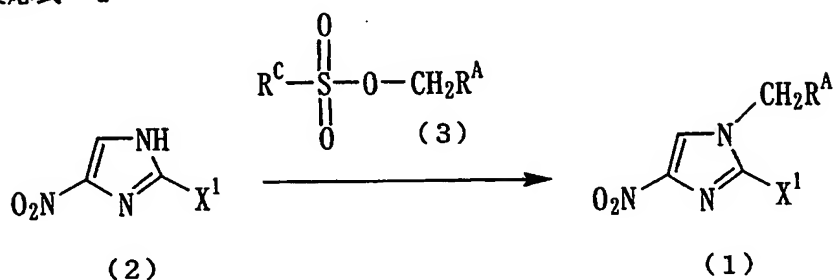
【0022】

本発明の一般式(1)で表される1位置換-4-ニトロイミダゾール化合物は、例えば、下記反応式-1に示す方法により製造される。

【0023】

【化16】

反応式-1



【0024】

[式中、R^A、R^C及びX¹は前記に同じ。]

一般式(2)で表される4-ニトロイミダゾール化合物と化合物(3)との反応は、適当な溶媒中、塩基性化合物の存在下で行われる。

【0025】

用いられる溶媒としては、例えばベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジエチレングリコールジメチルエーテル等のエーテル類、ジクロロメタン、クロロホルム、四

塩化炭素等のハロゲン化炭化水素類、メタノール、エタノール、イソプロパノール、ブタノール、tert-ブタノール等の低級アルコール類、酢酸、酢酸エチル、酢酸メチル等のエステル類、アセトン、メチルエチルケトン等のケトン類、アセトニトリル、ピリジン、2, 4, 6-コルイジン、ジメチルスルホキシド、ジメチルホルムアミド、ヘキサメチルリン酸トリアミド又はこれらの混合溶媒等を挙げることができる。

【0026】

塩基性化合物としては、公知の無機塩基及び有機塩基を広く使用できる。

【0027】

無機塩基としては、例えば炭酸ナトリウム、炭酸カリウム等のアルカリ金属炭酸塩、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム等のアルカリ金属炭酸水素塩、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等のアルカリ金属水酸化物、燐酸ナトリウム、燐酸カリウム等のアルカリ金属金属燐酸塩、水素化ナトリウム、水素化カリウム等のアルカリ金属水素化物、カリウム、ナトリウム等のアルカリ金属、ナトリウムアミド等のアルカリ金属アミド化物、ナトリウムメチラート、ナトリウムエチラート等のアルカリ金属アルコラート等が挙げられる。

【0028】

有機塩基としては、例えば、ピリジン、トリメチルアミン、トリエチルアミン、N-エチルジイソプロピルアミン、2, 4, 6-コルイジン、ジメチルアニリン、ジメチルアミノピリジン、1-メチル-2-ピロリジノン (NMP)、N-メチルモルホリン、N, N-ジメチル-4-アミノピリジン、1, 5-ジアザビシクロ [4. 3. 0] ノネン-5 (DBN)、1, 8-ジアザビシクロ [5. 4. 0] ウンデセン-7 (DBU)、1, 4-ジアザビシクロ [2. 2. 2] オクタン (DABCO) 等を挙げるすることができる。

【0029】

これらの塩基性化合物は、1種単独で又は2種以上混合して使用される。

【0030】

化合物 (2) の使用量は、化合物 (3) 1モルに対して、通常少なくとも1モル程度、好ましくは1～3モル程度である。塩基性化合物の使用量は、化合物 (

3) 1モルに対して、通常1～10モル程度、好ましくは等モル～5モルである。

【0031】

化合物(2)と化合物(3)との反応は、通常室温～150℃程度、好ましくは室温～100℃程度にて行われ、一般に1～100時間程度で該反応は終了する。

【0032】

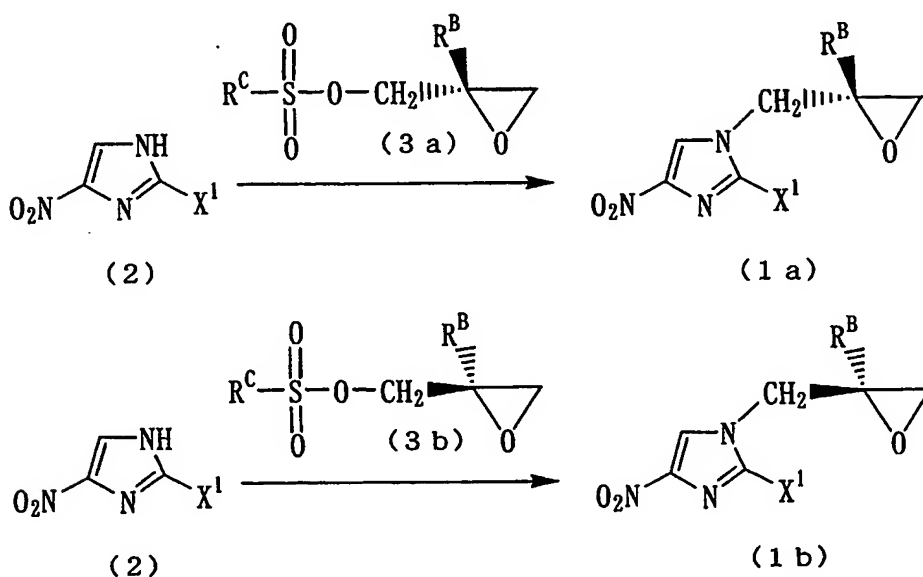
上記反応においては、弗化セシウム等のハロゲン化物を反応系内に添加してもよい。

【0033】

より具体的には、一般式(1a)で表される1位置換-4-ニトロイミダゾール化合物は、下記反応式に示すように化合物(2)と化合物(3a)との反応により製造され、また、一般式(1b)で表される1位置換-4-ニトロイミダゾール化合物は、下記反応式に示すように化合物(2)と化合物(3.b)との反応により製造される。

【0034】

【化17】



【0035】

上記反応において、出発原料として用いられる化合物(2)の化合物は、入手容易な公知の化合物である。

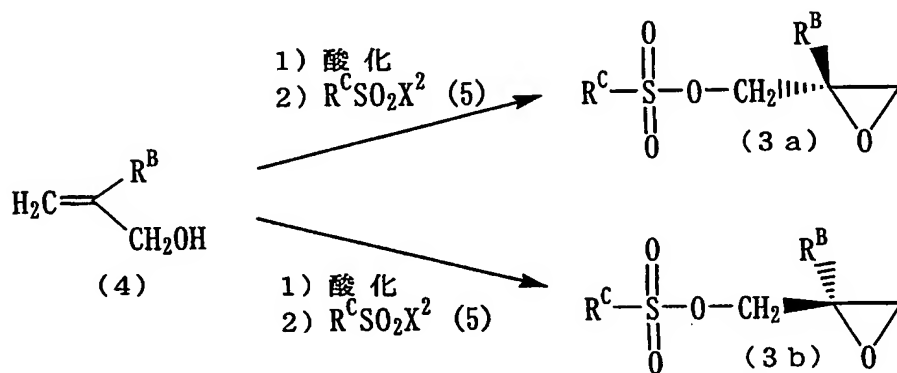
【0036】

他の一方の出発原料として用いられる化合物(3) (化合物(3a)及び化合物(3b))は、例えば、下記反応式-2に示す方法により公知の化合物から容易に製造される。

【0037】

【化18】

反応式-2



【0038】

[式中、 R^{B} 及び R^{C} は前記に同じ。 X^2 はハロゲン原子を示す。]

化合物(3a)は、化合物(4)を酸化し、次いで、酸化により得られた化合物に化合物(5)を反応させることにより製造される。

【0039】

化合物(4)の酸化反応は、適当な溶媒中、右旋光性光学活性化合物の存在下、酸化剤を用いて行われる。

【0040】

使用される酸化剤としては、公知の過酸化物を広く使用でき、例えば、クメンヒドロペルオキシド、tert-ブチルペルオキシド等を挙げることができる。

【0041】

溶媒としては、例えば、メタノール、エタノール、イソプロパノール等のアル

コール類、ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類、ジクロロメタン、ジクロロエタン、クロロホルム、四塩化炭素等のハロゲン化炭化水素類、ジエチルエーテル、ジオキサン、テトラヒドロフラン、ジグリム等のエーテル類、*n*-ヘキサン、*n*-ブタン、シクロヘキサン等の飽和炭化水素類、アセトン、メチルエチルケトン等のケトン類、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、ヘキサメチルリン酸トリアミド、アセトニトリル等の極性溶媒、又はこれらの混合溶媒等を挙げることができる。

【0042】

右旋光性光学活性化合物としては、例えば、D-(+)-酒石酸ジイソプロピル、(D)-(+)-酒石酸、(D)-(+)-ジパラトルオイル酒石酸、(D)-(+)-リンゴ酸、(D)-(+)-マンデル酸、(D)-(+)-カンファ-10-スルホン酸等の右旋光の光学活性な酸又はそのアルキルエステル等が挙げられる。

【0043】

酸化剤の使用量としては、化合物(4) 1モルに対して、通常少なくとも1モル程度、好ましくは1～3モル程度である。

【0044】

光学活性化合物の使用量としては、化合物(4) 1モルに対して、通常0.01モル～1モル程度、好ましくは0.01～0.5モル程度である。

【0045】

化合物(4)の酸化反応は、通常-50℃～室温付近、好ましくは-30℃～室温付近にて行われ、一般に1～30時間程度で終了する。

【0046】

化合物(4)の酸化反応の際に、反応系内に反応促進剤を添加するのが好ましい。反応促進剤としては、例えば、チタンテトライソプロポキシド等のアルコキシチタン類、モレキュラーシーブス4A、モレキュラーシーブス3A等のモレキュラーシーブス等が挙げられ、これらは1種単独で又は2種以上混合して使用される。アルコキシチタン類の使用量は、化合物(4) 1モルに対して、通常0.01モル～1モル程度、好ましくは0.01～0.5モル程度である。モレキュ

ラーシープスの使用量は、化合物（４）に対して、通常０．１～１倍重量である。

【００４７】

上記酸化反応により得られた化合物（化合物（６a））と化合物（５）との反応は、適当な溶媒中、塩基性化合物の存在下に行われる。

【００４８】

使用される溶媒としては、上記化合物（４）の酸化反応の際に使用した溶媒をいずれも使用することができる。

【００４９】

塩基性化合物としては、公知の無機塩基及び有機塩基を広く使用できる。

【００５０】

無機塩基としては、例えば炭酸ナトリウム、炭酸カリウム等のアルカリ金属炭酸塩、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム等のアルカリ金属炭酸水素塩、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等のアルカリ金属水酸化物、リン酸ナトリウム、リン酸カリウム等のアルカリ金属金属リン酸塩、水素化ナトリウム、水素化カリウム等のアルカリ金属水素化物、カリウム、ナトリウム等のアルカリ金属、ナトリウムアミド等のアルカリ金属アミド化物、ナトリウムメチラート、ナトリウムエチラート等のアルカリ金属アルコラート等が挙げられる。

【００５１】

有機塩基としては、例えば、ピリジン、トリメチルアミン、トリエチルアミン、N-エチルジイソプロピルアミン、2, 4, 6-コルイジン、ジメチルアニリン、ジメチルアミノピリジン、1-メチル-2-ピロリジノン（NMP）、N-メチルモルホリン、N, N-ジメチル-4-アミノピリジン、1, 5-ジアザビシクロ[4. 3. 0]ノネン-5（DBN）、1, 8-ジアザビシクロ[5. 4. 0]ウンデセン-7（DBU）、1, 4-ジアザビシクロ[2. 2. 2]オクタン（DABCO）等を挙げることができる。

【００５２】

これらの塩基性化合物は、１種単独で又は２種以上混合して使用される。

【００５３】

化合物（５）の使用量は、化合物（４）１モルに対して、通常少なくとも１モル程度、好ましくは１～２モル程度である。

【００５４】

塩基性化合物の使用量は、化合物（４）１モルに対して、通常少なくとも１モル程度、好ましくは１～２モル程度である。

【００５５】

化合物（６ａ）と化合物（５）との反応は、通常－５０℃～室温付近、好ましくは－３０℃～室温付近にて行われ、一般に１～２０時間程度で終了する。

【００５６】

本発明においては、化合物（４）を酸化した後、生成する化合物（６ａ）を単離することなく、反応混合物に化合物（５）を反応させることにより、目的とする化合物（３ａ）を製造することができる。これら一連の反応は、反応に使用される溶媒が同一であるので、化合物（４）を酸化した後、反応混合物に化合物（５）を反応させる方法が、作業性、効率性等の観点から好ましい。

【００５７】

化合物（３ｂ）は、化合物（４）を酸化し、次いで、酸化により得られた化合物に化合物（５）を反応させることにより製造される。

【００５８】

化合物（４）の酸化反応は、右旋光性光学活性化合物の代わりに左旋性光学活性化合物を用いる以外は、上記化合物（４）の酸化反応と同様の反応条件下に行われる。

【００５９】

使用される左旋光性光学活性化合物としては、例えば、Ｌ－（＋）－酒石酸ジイソプロピル、（Ｌ）－（＋）－酒石酸、（Ｌ）－（＋）－ジパラトルオイル酒石酸、（Ｌ）－（＋）－リンド酸、（Ｌ）－（＋）－マンデル酸、（Ｌ）－（＋）－カンファー１０－スルホン酸等の左旋性の光学活性な酸又はそのアルキルエステル等が挙げられる。

【００６０】

上記酸化反応により得られた化合物（化合物（６ｂ））と化合物（５）との反

応は、適当な溶媒中、塩基性化合物の存在下に行われる。

【0061】

化合物(6b)と化合物(5)との反応は、上記化合物(6a)と化合物(5)との反応と同様の反応条件下に行われる。

【0062】

本発明においては、化合物(4)を酸化した後、生成する化合物(6b)を単離することなく、反応混合物に化合物(5)を反応させることにより、目的とする化合物(3b)を製造することができる。これら一連の反応は、反応に使用される溶媒が同一であるので、化合物(4)を酸化した後、反応混合物に化合物(5)を反応させる方法が、作業性、効率性等の観点から好ましい。

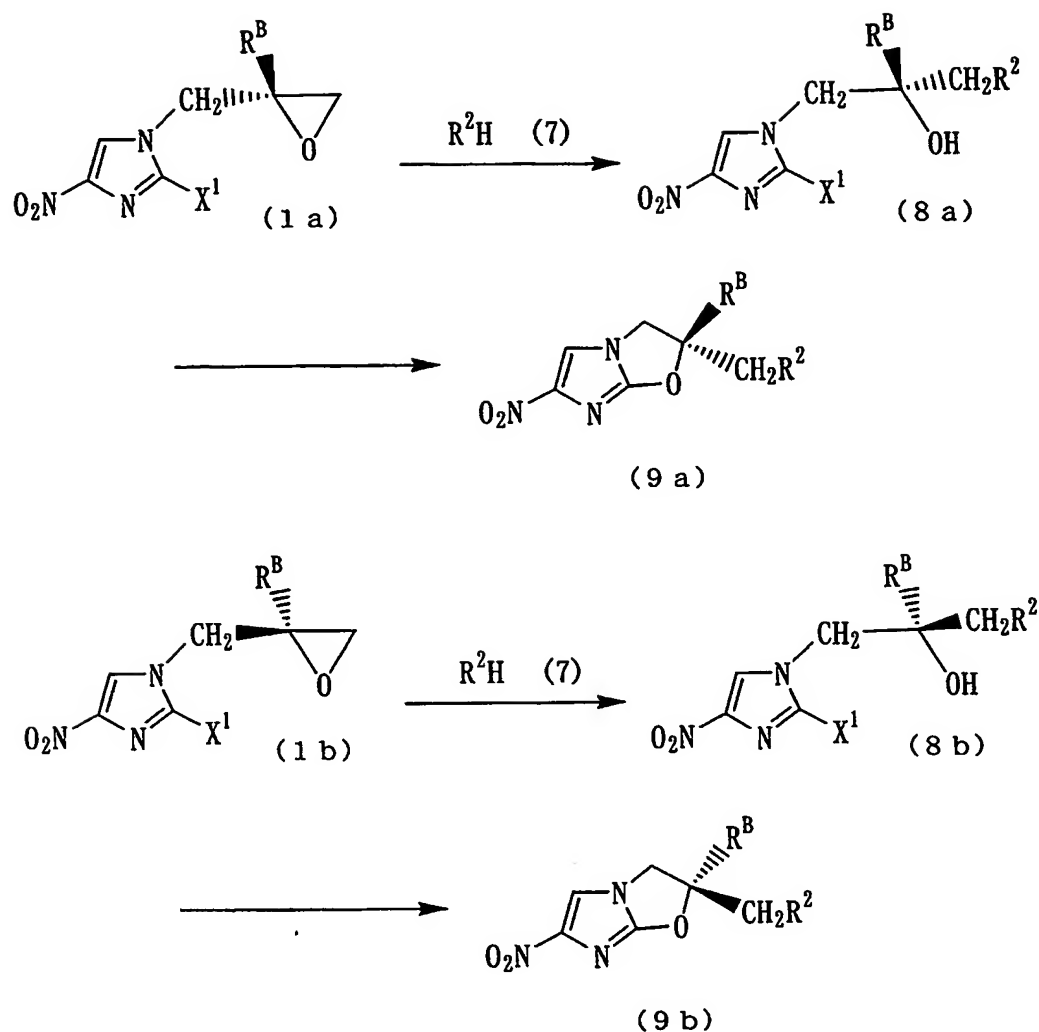
【0063】

本発明の一般式(1)で表される1位置換-4-ニトロイミダゾール化合物(化合物(1a)及び化合物(1b))は、例えば、下記反応式に示す方法により、抗結核剤として有用な化合物(9a)及び化合物(9b)に導くことができる。

【0064】

【化19】

反応式-3



【0065】

[式中、 R^{B} 及び X^1 は前記に同じ。 R^2 は、下記一般式(A)、(B)、(C)、(D)、(E)、(F)又は(G)で表される基を示す。

一般式(A)で表される基；



(式中、 R^3 は

A1) 水素原子；

A2) C1～6アルキル基；

A3) C 1～6 アルコキシ-C 1～6 アルキル基；

A4) フェニル C 1～6 アルキル基（フェニル環上には、ベンジルオキシ基、ハロゲン置換もしくは未置換の C 1～6 アルキル基及びハロゲン置換もしくは未置換の C 1～6 アルコキシ基からなる群より選ばれた基の少なくとも 1 種が置換していてもよい）；

A5) ビフェニル C 1～6 アルキル基；

A6) シンナミル基；

A7) メタンスルホニル基；

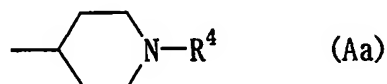
A8) メチル基が置換していてもよいベンゼンスルホニル基；

A9) C 1～6 アルカノイル基；

A10) 一般式 (Aa) で表される基；

【0066】

【化20】



【0067】

（ここで R⁴ は、C 1～6 アルコキシカルボニル基；フェニル C 1～6 アルコキシカルボニル基（フェニル環上には、ベンジルオキシ基、ハロゲン置換もしくは未置換の C 1～6 アルキル基及びハロゲン置換もしくは未置換の C 1～6 アルコキシ基からなる群より選ばれた基の少なくとも 1 種が置換していてもよい）又はフェニル C 1～6 アルキル基（フェニル環上には、ベンジルオキシ基、ハロゲン置換もしくは未置換の C 1～6 アルキル基及びハロゲン置換もしくは未置換の C 1～6 アルコキシ基からなる群より選ばれた基の少なくとも 1 種が置換していてもよい）を示す。）

A11) ビフェニル C 1～6 アルコキシカルボニル基；

A12) 2-（2-オキソ-3-ベンゾオキサゾリル）エチル基；

A13) 2-ベンゾオキサゾリル基；

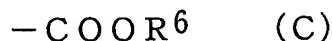
A14) 2-フェニル-5-メチル-4-オキサゾリルメチル基；

一般式 (B) で表される基 ;



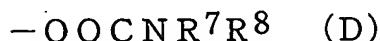
(式中、 R^5 は、5-(1H)-テトラゾリル基 (1位がC1~6アルキル基又はハロゲン置換もしくは未置換のフェニル基で置換していてもよい) 又は2-ベンゾオキサゾリル基を示す) 、

一般式 (C) で表される基 ;



(式中、 R^6 はC1~6アルキル基を示す。)

一般式 (D) で表されるカルバモイルオキシ基 ;



(式中、 R^7 及び R^8 は、同一又は異なって、

D1) 水素原子 ;

D2) C1~8アルキル基 ;

D3) ハロゲン置換C1~6アルキル基 ;

D4) C1~6のアルコキシカルボニル-C1~6アルキル基 ;

D5) C5~8のシクロアルキル基 ;

D6) フェニルC1~6アルキル基 (フェニル環上には、ハロゲン、ハロゲン置換もしくは未置換のC1~6アルキル基及びハロゲン置換もしくは未置換のC1~6アルコキシ基からなる群より選ばれた基の少なくとも1種が置換していてもよい) ;

D7) フェニル基 (フェニル環上には、ハロゲン、ハロゲン置換もしくは未置換のC1~6アルキル基、ハロゲン置換もしくは未置換のC1~6アルコキシ基、C1~6アルカノイル基、カルボキシル基、C1~6アルコキシカルボニル基、ベンジルオキシカルボニル基、カルバモイル基、C1~6アルキルカルバモイル基、アミノスルホニル基及びモルホリノ基からなる群より選ばれた基が1~3個置換していてもよい) ;

D8) 1-ナフチル基 ;

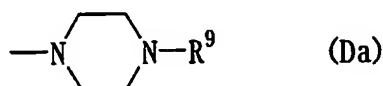
D9) 4-ピリジル基 ;

D10) R^7 及び R^8 は、隣接するN原子と共に、他のヘテロ原子もしくは炭素原子

を介し又は介することなく互いに結合して下記(D10-1)～(D10-3)に示す飽和複素環基又は下記(D10-4)～(D10-7)に示すベンゼン縮合複素環基を形成していてもよい。(D10-1) 一般式 (Da) で示されるピペラジニル基；

【0068】

【化21】



【0069】

(ここでR⁹は

(Da1) 水素原子；

(Da2) C 1～6 アルキル基；

(Da3) フェニルC 1～6 アルキル基（フェニル環上には、ハロゲン、ハロゲン置換もしくは未置換のC 1～6 アルキル基及びハロゲン置換もしくは未置換のC 1～6 アルコキシ基からなる群より選ばれた基の少なくとも1種が置換していてもよい）；

(Da4) フェニル基（フェニル環上にハロゲン、ハロゲン置換もしくは未置換のC 1～6 アルキル基及びハロゲン置換もしくは未置換のC 1～6 アルコキシ基からなる群より選ばれた基の少なくとも1種が置換していてもよい）；

(Da5) C 1～6 アルコシカルボニル基；

(Da6) フェニルC 1～6 アルコシカルボニル基（フェニル環上にハロゲン、ハロゲン置換もしくは未置換のC 1～6 アルキル基及びハロゲン置換もしくは未置換のC 1～6 アルコキシ基からなる群より選ばれた基の少なくとも1種が置換していてもよい）；

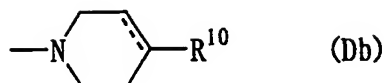
(Da7) 4-トリフルオロメチルシンナミルオキシカルボニル基；又は

(Da8) 4-トリフルオロメチルベンジリデンアミノ基を示す。）

(D10-2) 一般式 (Db) で示される基；

【0070】

【化 2 2】



【0071】

(式中、点線は二重結合であってもよいことを示す。R¹⁰は

(Db1) 水素原子；

(Db2) フェニル基（フェニル環上にハロゲン、ハロゲン置換もしくは未置換の C 1～6 アルキル基及びハロゲン置換もしくは未置換の C 1～6 アルコキシ基からなる群より選ばれた基の少なくとも 1 種が置換していてもよい）；

(Db3) フェノキシ基（フェニル環上にハロゲン置換もしくは未置換の C 1～6 アルキル基の少なくとも 1 種が置換していてもよい）；又は

(Db4) フェニルアミノ基（フェニル環上にハロゲン置換もしくは未置換の C 1～6 アルキル基の少なくとも 1 種が置換していてもよい）を示す。）

(D10-3) モルホリノ基；

(D10-4) ハロゲン置換もしくは未置換の 1-インドリニル基；

(D10-5) ハロゲン置換もしくは未置換の 2-イソインドリニル基；

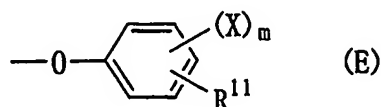
(D10-6) ハロゲン置換もしくは未置換の 1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1-キノリニル基；

(D10-7) ハロゲン置換もしくは未置換の 1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-2-イソキノリニル基を示す。）

一般式 (E) で表されるフェノキシ基；

【0072】

【化 2 3】



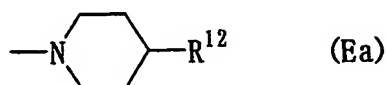
【0073】

(式中、X はハロゲン原子を示す。m は 0～3 の整数を示す。R¹¹ は

- E1) 水素原子；
 E2) ハロゲン置換もしくは未置換の C 1～6 アルキル基；
 E3) ハロゲン置換もしくは未置換の C 1～6 アルコキシ基；
 E4) モルホリノ基；
 E5) チオモルホリノ基；
 E6) S-オキシドチオモルホリノ基；
 E7) 1-イミダゾリル基；
 E8) 1-トリアゾリル基；
 E9) 一般式 (E a) で示されるピペリジニル基：

【0074】

【化24】



【0075】

(式中、R¹²は

(Ea1) 水素原子；

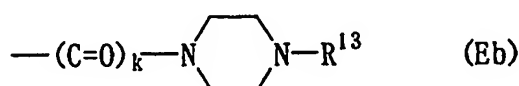
(Ea2) C 1～6 アルコキシカルボニル基；又は

(Ea3) フェノキシ基（フェニル環上には、ハロゲン、シアノ基、ハロゲン置換もしくは未置換の C 1～6 アルキル基及びハロゲン置換もしくは未置換の C 1～6 アルコキシ基からなる群より選ばれた基の少なくとも 1 種が置換していてもよい）を示す。）

E10) 式 (E b) で表される基：

【0076】

【化25】



【0077】

(式中、kは0又は1を示す。R¹³は

(Eb1) 水素原子；

(Eb2) C 1～6 アルキル基；

(Eb3) フェニルC 1～6 アルキル基（フェニル環上には、ハロゲン、シアノ基、ハロゲン置換もしくは未置換のC 1～6 アルキル基及びハロゲン置換もしくは未置換のC 1～6 アルコキシ基からなる群より選ばれた基の少なくとも1種が置換していてもよい）；

(Eb4) フェニル基（フェニル環上には、ハロゲン、シアノ基、ハロゲン置換もしくは未置換のC 1～6 アルキル基及びハロゲン置換もしくは未置換のC 1～6 アルコキシ基からなる群より選ばれた基の少なくとも1種が置換していてもよい）；

(Eb5) C 1～6 アルカノイル基；

(Eb6) フェニルC 2～6 アルカノイル基（フェニル環上には、ハロゲン、ハロゲン置換もしくは未置換のC 1～6 アルキル基及びハロゲン置換もしくは未置換のC 1～6 アルコキシ基からなる群より選ばれた基の少なくとも1種が置換していてもよい）；

(Eb7) ベンゾイル基（フェニル環上には、ハロゲン、ハロゲン置換もしくは未置換のC 1～6 アルキル基及びハロゲン置換もしくは未置換のC 1～6 アルコキシ基からなる群より選ばれた基の少なくとも1種が置換していてもよい）；

(Eb8) C 1～8 のアルコキシカルボニル基（アルコキシ基上には、ハロゲン、ジ（C 1～6 アルキル）アミノ基及びC 1～6 アルコキシ基からなる群より選ばれた基の少なくとも1種が置換していてもよい）；

(Eb9) フェニルC 1～6 アルコキシカルボニル基（フェニル環上には、ハロゲン、ハロゲン置換もしくは未置換のC 1～6 アルキル基及びハロゲン置換もしくは未置換のC 1～6 アルコキシ基からなる群より選ばれた基の少なくとも1種が置換していてもよい）；

(Eb10) フェニルC 3～6 アルケニルオキシカルボニル基（フェニル環上には、ハロゲン、ハロゲン置換もしくは未置換のC 1～6 アルキル基及びハロゲン置換もしくは未置換のC 1～6 アルコキシ基からなる群より選ばれた基の少なくとも

1種が置換していてもよい) ;

(Eb11) フェノキシカルボニル基 (フェニル環上には、ハロゲン、ハロゲン置換もしくは未置換のC 1～6アルキル基及びハロゲン置換もしくは未置換のC 1～6アルコキシ基からなる群より選ばれた基の少なくとも1種が置換していてもよい) ;

(Eb12) フェニルC 1～6アルキルカルバモイル基 (フェニル環上には、ハロゲン、ハロゲン置換もしくは未置換のC 1～6アルキル基及びハロゲン置換もしくは未置換のC 1～6アルコキシ基からなる群より選ばれた基の少なくとも1種が置換していてもよい) ;

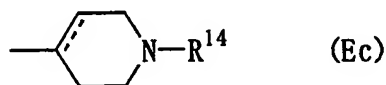
(Eb13) フェニルカルバモイル基 (フェニル環上には、ハロゲン、ハロゲン置換もしくは未置換のC 1～6アルキル基及びハロゲン置換もしくは未置換のC 1～6アルコキシ基からなる群より選ばれた基の少なくとも1種が置換していてもよい) ;又は

(Eb14) ベンゼン環上にハロゲンが置換していてもよい2-ベンゾフラニルメチルオキシカルボニル基を示す。)

E11) 一般式 (E c) で表される基:

【0078】

【化26】



【0079】

(式中、点線は二重結合であってもよいことを示す。R¹⁴は

(Ec1) 水素原子;

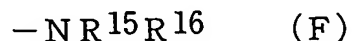
(Ec2) C 1～6アルキル基;

(Ec3) フェニルC 1～6アルキル基 (フェニル環上には、ハロゲン、ハロゲン置換もしくは未置換のC 1～6アルキル基及びハロゲン置換もしくは未置換のC 1～6アルコキシ基からなる群より選ばれた基の少なくとも1種が置換していてもよい) ;

(Ec4) C 1～8 のアルコキシカルボニル基；又は

(Ec5) フェニル C 1～6 アルコキシカルボニル基（フェニル環上には、ハロゲン、ハロゲン置換もしくは未置換の C 1～6 アルキル基及びハロゲン置換もしくは未置換の C 1～6 アルコキシ基からなる群より選ばれた基の少なくとも 1 種が置換していてもよい）を示す。）

一般式 (F) で表される基：



[式中、R¹⁵及び R¹⁶は、同一又は異なって

F1) 水素原子；

F2) C 1～6 アルキル基；

F3) フェニル C 1～6 アルキル基（フェニル環上には、ハロゲン、ハロゲン置換もしくは未置換の C 1～6 アルキル基、ハロゲン置換もしくは未置換の C 1～6 アルコキシ基及びジメチルアミノ基からなる群より選ばれた基の少なくとも 1 種が置換していてもよい）；

F4) フェノキシ C 1～6 アルキル基（フェニル環上には、ハロゲン、ハロゲン置換もしくは未置換の C 1～6 アルキル基及びハロゲン置換もしくは未置換の C 1～6 アルコキシ基からなる群より選ばれた基の少なくとも 1 種が置換していてもよい）；

F5) N-メチルアミノ C 1～6 アルキル基（N位には、C 1～6 アルコキシカルボニル基或いはフェニル環上にハロゲン及びハロゲン置換もしくは未置換の C 1～6 アルキル基からなる群より選ばれた基の少なくとも 1 種が置換していてもよいフェニル基が置換してもよい）；

F6) フェニル基（フェニル環上にハロゲン及び C 1～6 アルコキシカルボニル基からなる群より選ばれた基の少なくとも 1 種が置換していてもよい）；

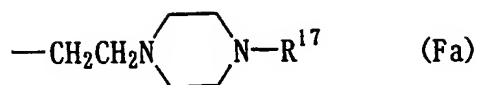
F7) C 1～6 アルコキシカルボニル基；

F8) フェニル C 1～6 アルコキシカルボニル基（フェニル環上には、ハロゲン、ハロゲン置換もしくは未置換の C 1～6 アルキル基及びハロゲン置換もしくは未置換の C 1～6 アルコキシ基からなる群より選ばれた基の少なくとも 1 種が置換していてもよい）；

F9) 一般式 (F a) で表される 4-置換-1-ピペラジニルエチル基;

【0080】

【化27】



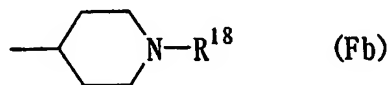
【0081】

(ここで、R¹⁷はC1～6アルコキシカルボニル基、フェニルC1～6アルコキシカルボニル基(フェニル環上には、ハロゲン、シアノ基、ハロゲン置換もしくは未置換のC1～6アルキル基及びハロゲン置換もしくは未置換のC1～6アルコキシ基からなる群より選ばれた基の少なくとも1種が置換していてもよい)、フェニルC1～6アルキル基(フェニル環上には、ハロゲン及びハロゲン置換もしくは未置換のC1～6アルキル基からなる群より選ばれた基の少なくとも1種が置換していてもよい)又はフェニル基(フェニル環上には、ハロゲン、シアノ基、ハロゲン置換もしくは未置換のC1～6アルキル基及びハロゲン置換もしくは未置換のC1～6アルコキシ基からなる群より選ばれた基の少なくとも1種が置換していてもよい)を示す。

F10) 一般式 (F b) で表される 1-置換-4-ピペリジニル基;

【0082】

【化28】



【0083】

(ここでR¹⁸は、C1～6アルコキシカルボニル基;フェニルC1～6アルコキシカルボニル基(フェニル環上には、ハロゲン、ハロゲン置換もしくは未置換のC1～6アルキル基及びハロゲン置換もしくは未置換のC1～6アルコキシ基からなる群より選ばれた基の少なくとも1種が置換していてもよい);又はフェニル基(フェニル環上には、ハロゲン、シアノ基、ハロゲン置換もしくは未置換の

C 1～6 アルキル基及びハロゲン置換もしくは未置換の C 1～6 アルコキシ基からなる群より選ばれた基の少なくとも 1 種が置換していてもよい) を示す。)、又は

F11) 2- [4- (4-トリフルオロメチルフェノキシ) -1-ピペリジニル] エチル基を示す。

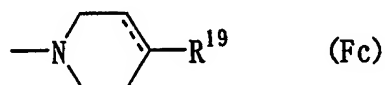
F12) 更に、R¹⁵及びR¹⁶は、これらが隣接する窒素原子と共に他のヘテロ原子もしくは炭素原子を介しもしくは介することなく互いに結合して下記F12-1)～F12-10)に示す複素環を形成していてもよい。

【0084】

F12-1)一般式 (F c) で表される基

【0085】

【化29】



【0086】

(ここで点線は二重結合であってもよいことを示す。R¹⁹は

(Fc1) C 1～6 アルキル基；

(Fc2) フェニル C 1～6 アルキル基 (フェニル環上には、ハロゲン、ハロゲン置換もしくは未置換の C 1～6 アルキル基及びハロゲン置換もしくは未置換の C 1～6 アルコキシ基からなる群より選ばれた基の少なくとも 1 種が置換していてもよい) ；

(Fc3) フェニル基 (フェニル環上には、ハロゲン、ハロゲン置換もしくは未置換の C 1～6 アルキル基及びハロゲン置換もしくは未置換の C 1～6 アルコキシ基からなる群より選ばれた基の少なくとも 1 種が置換していてもよい) ；

(Fc4) フェニル C 1～6 アルコキシ基 (フェニル環上には、ハロゲン、ハロゲン置換もしくは未置換の C 1～6 アルキル基及びハロゲン置換もしくは未置換の C 1～6 アルコキシ基からなる群より選ばれた基の少なくとも 1 種が置換していてもよい) ；

(Fc5) 4-ビフェニルC1~6アルコキシ基;

(Fc6) フェニル環上にハロゲンが置換していてもよいフェニルC3~6アルケニルオキシ基;

(Fc7) フェノキシ基 (フェニル環上には、ハロゲン、シアノ基、ハロゲン置換もしくは未置換のC1~6アルキル基及びハロゲン置換もしくは未置換のC1~6アルコキシ基からなる群より選ばれた基の少なくとも1種が置換していてもよい);

(Fc8) ベンゾイル基 (フェニル環上には、ハロゲン、ハロゲン置換もしくは未置換のC1~6アルキル基及びハロゲン置換もしくは未置換のC1~6アルコキシ基からなる群より選ばれた基の少なくとも1種が置換していてもよい);

(Fc9) C1~6アルコキシカルボニル基;

(Fc10) フェニルC1~6アルコキシカルボニル基 (フェニル環上には、ハロゲン置換もしくは未置換のC1~6アルコキシ基の少なくとも1種が置換していてもよい);

(Fc11) フェニル環上にハロゲンが置換していてもよいフェニルC1~6アルキルカルバモイル基;

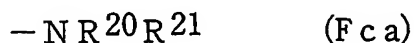
(Fc12) フェニル環上にハロゲンが置換していてもよいフェニルカルバモイル基;

(Fc13) フェニルチオ基 (フェニル環上には、ハロゲン置換もしくは未置換のC1~6アルコキシ基の少なくとも1種が置換していてもよい);

(Fc14) フェニルスルホキシド基 (フェニル環上には、ハロゲン置換もしくは未置換のC1~6アルコキシ基の少なくとも1種が置換していてもよい);

(Fc15) ピリジルメトキシ基;又は

(Fc16) 式 (Fca) で表される基:



[式中、R²⁰及びR²¹は、各々

(Fca1) 水素原子;

(Fca2) C1~6アルキル基;

(Fca3) フェニルC1~6アルキル基 (フェニル環上には、ハロゲン、ハロゲ

ン置換もしくは未置換のC 1～6 アルキル基及びハロゲン置換もしくは未置換のC 1～6 アルコキシ基からなる群より選ばれた基の少なくとも1種が置換していてもよい) ;

(Fca4) フェニル基 (フェニル環上には、ハロゲン、シアノ基、ハロゲン置換もしくは未置換のC 1～6 アルキル基及びハロゲン置換もしくは未置換のC 1～6 アルコキシ基からなる群より選ばれた基の少なくとも1種が置換していてもよい) ;

(Fca5) C 1～6 アルカノイル基 ;

(Fca6) フェニル環上にハロゲンが置換していてもよいフェニルアセチル基 ;

(Fca7) ベンゾイル基 (フェニル環上には、ハロゲン、ハロゲン置換もしくは未置換のC 1～6 アルキル基及びハロゲン置換もしくは未置換のC 1～6 アルコキシ基からなる群より選ばれた基の少なくとも1種が置換していてもよい) ;

(Fca8) C 1～6 アルコキシカルボニル基 ;

(Fca9) フェニルC 1～6 アルコキシカルボニル基 (フェニル環上には、ハロゲン、ハロゲン置換もしくは未置換のC 1～6 アルキル基及びハロゲン置換もしくは未置換のC 1～6 アルコキシ基からなる群より選ばれた基の少なくとも1種が置換していてもよい) ;

(Fca10) フェニルカルバモイル基 (フェニル環上には、ハロゲン置換もしくは未置換のC 1～6 アルキル基の少なくとも1種が置換していてもよい) ;又は

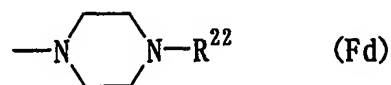
(Fca11) 1-(4-トリフルオロメチルフェニル)-4-ピペリジニルオキシカルボニル基を示す。

(Fca12) R²⁰及びR²¹は、隣接する窒素を介してピペリジン環を形成してもよい。)を示す。]

F12-2) 一般式 (F d) で表される 4-置換-1-ピペラジニル基 ;

【0087】

【化30】



【0088】

(式中、R²²は

(Fd1) 水素原子；

(Fd2) C 1～6 アルキル基；

(Fd3) C 5～8 のシクロアルキル基；

(Fd4) C 5～8 のシクロアルキル-C 1～6 アルキル基；

(Fd5) C 1～6 アルコキシカルボニル-C 1～6 アルキル基；

(Fd6) シンナミル基；

(Fd7) フェニル C 1～6 アルキル基（フェニル環上には、ハロゲン；シアノ基；ハロゲン置換もしくは未置換の C 1～6 アルキル基；シクロヘキシル基；ハロゲン置換もしくは未置換の C 1～6 アルコキシ基；ジメチルアミノ基；C 1～6 アルコキシカルボニル基；フェノキシ基；フェニル C 1～6 アルキル基；スチリル基；3-ピリジル基；1-イミダゾリル基及び1-ピペリジノ基からなる群より選ばれた基が1～3個置換していてもよい）；

(Fd8) ビフェニルメチル基（フェニル環上には、ハロゲン、ハロゲン置換もしくは未置換の C 1～6 アルキル基、ハロゲン置換もしくは未置換の C 1～6 アルコキシ基及びジメチルアミノ基からなる群より選ばれた基の少なくとも1種が置換していてもよい）；

(Fd9) 1-又は2-ナフチルメチル基；

(Fd10) フェニル基（フェニル環上には、ハロゲン、シアノ基、ジメチルアミノ基、ハロゲン置換もしくは未置換の C 1～6 アルキル基、ハロゲン置換もしくは未置換の C 1～6 アルコキシ基、C 1～6 アルコキシカルボニル基及びカルボキシル基からなる群より選ばれた基の少なくとも1種が置換していてもよい）；

(Fd11) ビフェニル基（フェニル環上には、ハロゲン置換もしくは未置換の C 1～6 アルキル基からなる群より選ばれた基の少なくとも1種が置換していてもよい）；

(Fd12) アミノ基、C 1～6 アルコキシカルボニル基が置換したアミノ基、ベンジルアミノ基、トリフルオロメチルベンジルアミノ基又はフェニルアミノ基（フェニル環上にはハロゲン置換もしくは未置換の C 1～6 アルキル基及びハロゲン

からなる群より選ばれた基の少なくとも1種が置換していてもよい) ;

(Fd13) 4-クロロベンゾイルメチル基、

(Fd14) フェニルカルバモイルメチル基 (フェニル環上には、ハロゲン置換もしくは未置換のC1~6アルキル基の少なくとも1種が置換していてもよい) ;

(Fd15) 4-又は5-チアゾリルメチル基 (チアゾール環上には、ハロゲン置換もしくは未置換のフェニル基及びC1~6アルキル基からなる群より選ばれた基の少なくとも1種が置換していてもよい) ;

(Fd16) 4-オキサゾリルメチル基 (オキサゾール環上には、ハロゲン置換もしくは未置換のフェニル基及びC1~6アルキル基からなる群より選ばれた基の少なくとも1種が置換していてもよい) ;

(Fd17) 2-インドリルメチル基 ;

(Fd18) 2-フリルメチル基 (フラン環上には、ハロゲン置換もしくは未置換のフェニル基の少なくとも1種が置換していてもよい) ;

(Fd19) 4-又は5-イミダゾリルメチル基 (イミダゾール環上には、フェニル基が置換していてもよい) ;

(Fd20) 2-キノリルメチル基 ;

(Fd21) 5-(1H)-テトラゾリル基 (テトラゾリン環の1位には、フェニル基が置換していてもよい) ;

(Fd22) フェニル基が置換していてもよい2-又は4-ピリミジル基 ;

(Fd23) 2-、3-又は4-ピリジル基 ;

(Fd24) 2-ベンゾオキサゾリル基 ;

(Fd25) 2-ベンゾチアゾリル基 ;

(Fd26) 2-オキソ-3-ベンゾオキサゾリル-C1~6アルキル基 ;

(Fd27) フェニル環上にハロゲンが置換していてもよいフェノキシC2~6アルカノイル基 ;

(Fd28) フェニル環上にハロゲンが置換していてもよいフェニルチオC2~6アルカノイル基 ;

(Fd29) フェニルC2~6アルカノイル基 (フェニル環上には、ハロゲン、ハロゲン置換もしくは未置換のC1~6アルキル基及びハロゲン置換もしくは未置換

のC 1～6 アルコキシ基からなる群より選ばれた基の少なくとも1種が置換していてもよい) ;

(Fd30) ベンゾイル基 (フェニル環上には、ハロゲン、ハロゲン置換もしくは未置換のC 1～6 アルキル基、ハロゲン置換もしくは未置換のC 1～6 アルコキシ基及びC 1～6 アルキルアミノ基からなる群より選ばれた基の少なくとも1種が置換していてもよい) ;

(Fd31) 4-ビフェニルカルボニル基 ;

(Fd32) 2-、3-、又は4-ピリジルカルボニル基 ;

(Fd33) フェニル環上にハロゲンが置換していてもよいシンナモイル基 ;

(Fd34) フェニル環上にハロゲンが置換していてもよいフェニルC 1～6 アルキルスルホニル基 ;

(Fd35) ベンゼンスルホニル基 (ベンゼン環上には、塩素原子及びメチル基からなる群より選ばれた基の少なくとも1種が置換していてもよい) ;

(Fd36) 一般式 (Fda) で表される基 :



(式中R²³は

(Fda1) ハロゲン置換もしくは未置換のC 1～8 のアルキル基 ;

(Fda2) C 5～8 シクロアルキル基 ;

(Fda3) C 5～8 シクロアルキル-C 1～6 アルキル基 ;

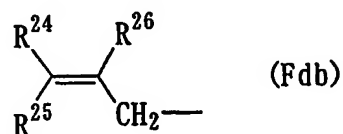
(Fda4) C 1～6 アルコキシ-C 1～6 アルキル基 ;

(Fda5) C 1～6 アルキルアミノ-C 1～6 アルキル基 ;

(Fda6) 一般式 (Fdb) で表される基

【0089】

【化31】



【0090】

(ここでR²⁴、R²⁵及びR²⁶は、各々水素原子 ; C 1～6 アルキル基 ; フェニル

基（フェニル環上には、ハロゲン、ハロゲン置換もしくは未置換のC 1～6 アルキル基及びハロゲン置換もしくは未置換のC 1～6 アルコキシ基からなる群より選ばれた基の少なくとも1種が置換していてもよい）を示す。）

(Fda7) フェニルC 1～6 アルキル基（フェニル環上には、ハロゲン、ハロゲン置換もしくは未置換のC 1～6 アルキル基、ハロゲン置換もしくは未置換のC 1～6 アルコキシ基、ハロゲン置換もしくは未置換のC 1～6 アルキルチオ基、フェニルC 1～6 アルコキシ基、ヒドロキシ基、メチルスルフィニル基、メタンスルホニル基、メタンスルホニルオキシ基、シアノ基、アセチル基、ベンゾイル基、 α 、 α -ジメトキシベンジル基、アミノ基、ニトロ基、カルバモイル基、アセチルアミノ基、C 1～6 アルコキシカルボニル基、C 1～6 アルキルアミノカルボニル基、C 1～6 アルコキシカルボニルアミノ基、トリC 1～6 アルキルシロキシ基、ピリル基、テトラヒドロピラニルオキシ基及び1-イミダゾリル基からなる群より選ばれた基が1～5個置換していてもよい）；

(Fda8) ビフェニルC 1～6 アルキル基；

(Fda9) ベンズヒドリル基（ベンゼン環上には、ハロゲン、トリフルオロメチル基及びトリフルオロメトキシ基からなる群より選ばれた基の少なくとも1種が置換していてもよい）；

(Fda10) フェノキシC 1～6 アルキル基（フェニル環上には、ハロゲン、ハロゲン置換もしくは未置換のC 1～6 アルキル基及びハロゲン置換もしくは未置換のC 1～6 アルコキシ基からなる群より選ばれた基の少なくとも1種が置換していてもよい）；

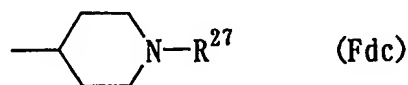
(Fda11) 3-（4-トリフルオロメチル）フェニル-2-プロピニル基；

(Fda12) 2-、3-、又は4-ピリジルメチル基；

(Fda13) 一般式 (Fdc) で表される基

【0091】

【化32】



【0092】

(ここでR²⁷は、フェニル基(フェニル環上には、ハロゲン、シアノ基、ハロゲン置換もしくは未置換のC1～6アルキル基及びハロゲン置換もしくは未置換のC1～6アルコキシ基からなる群より選ばれた基の少なくとも1種が置換していてもよい)；フェニルC1～6アルキル基(フェニル環上には、ハロゲン、ハロゲン置換もしくは未置換のC1～6アルキル基及びハロゲン置換もしくは未置換のC1～6アルコキシ基からなる群より選ばれた基の少なくとも1種が置換していてもよい)；又はベンゾイル基(フェニル環上には、ハロゲン、ハロゲン置換もしくは未置換のC1～6アルキル基及びハロゲン置換もしくは未置換のC1～6アルコキシ基からなる群より選ばれた基の少なくとも1種が置換していてもよい)を示す。)、

(Fda14) 1-ピペリジノエチル基(ピペリジン環の4位に4-トリフルオロメチルフェノキシ基が置換していてもよい)；

(Fda15) N-メチル-N-(4-トリフルオロメトキシ)フェニルアミノエチル基；

(Fda16) 4-(4-トリフルオロメトキシフェニル)-1,2,3,6-テトラヒドロ-1-ピリジニルエチル基；

(Fda17) 1-又は2-ナフチルメチル基；

(Fda18) 1-、2-、3-、4-、又は9-フルオレニルメチル基；

(Fda19) 2-、3-、又は4-ピリジルメチル基；

(Fda20) 2-フリルメチル基(フラン環の4位にハロゲン置換もしくは未置換のフェニル基が置換していてもよい)；

(Fda21) 3-チエニルメチル基；

(Fda22) 4-オキサゾリルメチル基(オキサゾリン環の2位にハロゲン又はクロロフェニル基が置換していてもよい)；

(Fda23) ハロゲンが置換していてもよい4-チアゾリルメチル基；

(Fda24) 5-オキサジアゾリルメチル基(オキサジアゾリン環の2位にハロゲン置換もしくは未置換のフェニル基が置換していてもよい)；

(Fda25) 3-ピラゾリルメチル基(ピラゾリン環の1位にハロゲン置換もしくは

は未置換のフェニル基が置換していてもよい) ;

(Fda26) 2-又は3-ベンゾチオフェニルメチル基 (ハロゲン及びハロゲン置換もしくは未置換のC1~6アルコキシ基からなる群より選ばれた基の少なくとも1種がベンゼン環上に置換していてもよい) ;

(Fda27) ベンゼン環上にハロゲンが置換していてもよいベンゾオキサゾール-2-イルメチル基 ;

(Fda28) ハロゲンが置換していてもよい2-チエニルメチル基 ;

(Fda29) 2-ベンゾチアゾリルメチル基 ;

(Fda30) 2-(5-クロロ)ベンゾフラニルメチル基 ;

(Fda31) 3,3-ジメチル-2-オキソ-5-インドリルメチル基 (インドリン環の1位にC1~6アルキル基が置換していてもよい) ;

(Fda32) 2-オキソ-6-ベンゾオキサゾリルメチル基 (ベンゾオキサゾリン環の1位にC1~6アルキル基が置換していてもよい) ;

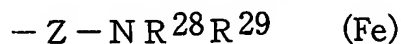
(Fda33) 7-クロメニルメチル基 ;

(Fda34) 2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロ-6-キノリルメチル基 (キノリン環の1位にC1~6アルキル基が置換していてもよい) ;

(Fda35) 5-チアゾリルメチル基 (チアゾール環上には、ハロゲン置換もしくは未置換のフェニル基及びC1~6アルキル基からなる群より選ばれた基の少なくとも1種が置換していてもよい) ;又は

(Fda36) 5-(1H)-テトラゾリルC1~6アルキル基 (テトラゾリン環の1位にハロゲン置換もしくは未置換のフェニル基及びC1~6アルキル基からなる群より選ばれた基が置換していてもよい) を示す。)

(Fda37) 一般式 (Fe) で表される基 :



(式中、Zは-C=O又は-C=Sを示す。R²⁸及びR²⁹は、同一又は異なって

(Fe1) 水素原子 ;

(Fe2) C1~6アルキル基 ;

(Fe3) C5~8シクロアルキル基 ;

(Fe4) フェニルC1~6アルキル基 (フェニル環上には、ハロゲン、ハロゲン

置換もしくは未置換のC 1～6 アルキル基及びハロゲン置換もしくは未置換のC 1～6 アルコキシ基からなる群より選ばれた基の少なくとも1種が置換しているもよい) ;

(Fe5) フェニルC 2～6 アルケニル基 (フェニル環上には、ハロゲン、ハロゲン置換もしくは未置換のC 1～6 アルキル基及びハロゲン置換もしくは未置換のC 1～6 アルコキシ基からなる群より選ばれた基の少なくとも1種が置換しているもよい) ;又は

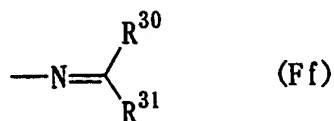
(Fe6) フェニル基 (フェニル環上には、ハロゲン、ハロゲン置換もしくは未置換のC 1～6 アルキル基及びハロゲン置換もしくは未置換のC 1～6 アルコキシ基からなる群より選ばれた基の少なくとも1種が置換しているもよい) を示す。

(Fe7) 或いは、R²⁸及びR²⁹は、隣接する窒素原子と共に他の炭素原子を介して互いに結合してピペリジン環又は1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジン環を形成してもよい。該ピペリジン環及び1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジン環の4位には、フェニル基が置換してもよく、該フェニル基にはハロゲン及びハロゲン置換もしくは未置換のC 1～6 アルキル基からなる群より選ばれた基の少なくとも1種が置換しているもよい。) を示す。)

(Fd38) 一般式 (Ff) で表される基:

【0093】

【化33】



【0094】

(式中、R³⁰は水素原子又はC 1～6 低級アルキル基を示す。R³¹は

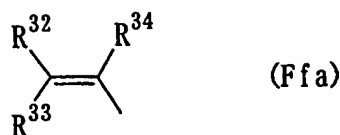
(Ff1) C 5～8 シクロアルキル基;

(Ff2) C 5～8 シクロアルケニル基;

(Ff3) 一般式 (Ffa) で表される基;

【0095】

【化34】



【0096】

(ここで、 R^{32} 、 R^{33} 及び R^{34} は、各々水素原子； $\text{C}1\sim6$ アルキル基；フェニル基（フェニル環上には、ハロゲン、ハロゲン置換もしくは未置換の $\text{C}1\sim6$ アルキル基、ハロゲン置換もしくは未置換の $\text{C}1\sim6$ アルコキシ基、メチレンジオキシ基、メタンスルホニル基、ハロゲン置換もしくは未置換の $\text{C}1\sim6$ アルキルチオ基、ニトロ基及びアセチルアミノ基からなる群より選ばれた基の少なくとも1種が1～5個置換していてもよい）；2-ベンゾフラニル基（ベンゼン環上には、ハロゲン、ハロゲン置換もしくは未置換の $\text{C}1\sim6$ アルキル基及びハロゲン置換もしくは未置換の $\text{C}1\sim6$ アルコキシ基からなる群より選ばれた基の少なくとも1種が置換していてもよい）；4-ビフェニル基；4-クロロフェニル基が置換していてもよい2-フリル基；又は2-（4-クロロフェニル）-4-チアゾリル基を示す。）

(Ff4) フェニル基（フェニル環上には、ハロゲン；ハロゲン置換もしくは未置換の $\text{C}1\sim6$ アルキル基； $\text{C}5\sim8$ シクロアルキル基；ヒドロキシ基；ハロゲン置換もしくは未置換の $\text{C}1\sim8$ のアルコキシ基； $\text{C}5\sim8$ シクロアルコキシ基；メチレンジオキシ基；エチレンジオキシ基；シアノ基；ニトロ基；シンナミル基； $\text{C}1\sim6$ アルカノイルオキシ基； $\text{C}1\sim6$ アルカノイルアミノ基；メタンスルホニルアミノ基；フェニル $\text{C}1\sim6$ アルコキシ基；フェノキシ基；ジ（ $\text{C}1\sim6$ アルキル）アミノ基；ジフェニルアミノ基；ジ（ $\text{C}1\sim6$ アルキル）アミノアルコキシ基；メトキシカルボニル基； $\text{C}1\sim6$ アルコキシカルボニル $\text{C}1\sim6$ アルコキシ基； $\text{C}1\sim6$ アルキルチオ基；ピリル基；1-イミダゾリル基；ピペリジノ基；モルホリノ基；ピロリジニル基；2-チエニル基；2-ベンゾフラニル基；1位が $\text{C}1\sim6$ アルキル基、フェニル $\text{C}1\sim6$ アルキル基、ベンゾイル基及び $\text{C}1\sim6$ アルキル基置換ベンゾイル基からなる群より選ばれた基で置換していてもよい4-ピペラジニル基；ベンゼン環上に $\text{C}1\sim6$ アルコキシ基が置換していて

もよい 2-オキソ-3-キノリル基; 4-(カルボスチリル-1-イル) ピペリジニル-1-カルボニル基及びトリアゾール基からなる群より選ばれた基の少なくとも 1 種が置換していてもよい);

(Ff5) ハロゲン、ハロゲン置換もしくは未置換の C 1~6 アルコキシ基又はジメチルアミノ基が置換した 1-又は 2-ナフチル基;

(Ff6) 3-又は 4-ビフェニル基 (ビフェニル環上には、ハロゲン、ハロゲン置換もしくは未置換の C 1~9 アルキル基及びハロゲン置換もしくは未置換の C 1~6 アルコキシ基からなる群より選ばれた基の少なくとも 1 種が置換していてもよい);

(Ff7) 2-フルオレニル基; 3-ピレニル基;

(Ff8) 2-ベンゾフラニル基 (ベンゼン環上には、ハロゲン、ハロゲン置換もしくは未置換の C 1~6 アルキル基及びハロゲン置換もしくは未置換の C 1~6 アルコキシ基からなる群より選ばれた基の少なくとも 1 種が置換していてもよい);

(Ff9) 2-又は 3-ベンゾチオフェニル基 (ベンゼン環上には、ハロゲン、ハロゲン置換もしくは未置換の C 1~6 アルキル基及びハロゲン置換もしくは未置換の C 1~6 アルコキシ基からなる群より選ばれた基の少なくとも 1 種が置換していてもよく、チオフェン環の 3 位又は 2 位が C 1~6 アルキル基で置換していてもよい);

(Ff10) 2、3、又は 4-ピリジル基 (これらのピリジル基上には、ハロゲン、ハロゲン置換もしくは未置換の C 1~6 アルキル基、フェニル基 (フェニル環上には、ハロゲン、ハロゲン置換もしくは未置換の C 1~6 アルキル基及びハロゲン置換もしくは未置換の C 1~6 アルコキシ基からなる群より選ばれた基が 1~2 個置換していてもよい)、2-フリル基、3-フリル基、2-チエニル基及び 3-チエニル基からなる群より選ばれた基の少なくとも 1 種が置換していてもよい。);

(Ff11) 2 又は 3-フリル基 (これらフラン環上には、C 1~6 のアルキル基、ニトロ基及びフェニル基 (フェニル環上には、ハロゲン、ハロゲン置換もしくは未置換の C 1~6 アルキル基、ハロゲン置換もしくは未置換の C 1~6 アルコキ

シ基及びニトロ基からなる群より選ばれた基が1～3個置換していてもよい) からなる群より選ばれた基が1～3個置換していてもよい) ;

(Ff12) 2-(2-メトキシフェニル)ベンゾチアゾール-5-イル基;

(Ff13) 2-チエニル基; 3-チエニル基; 4-プロモ-2-チエニル基; 5-クロロ-2-チエニル基; 5-エチル-2-チエニル基; 3-メチル-2-チエニル基、5-ニトロ-2-チエニル基; 5-(1-メチル-3-トリフルオロメチル-5-ピラゾリル)-2-チエニル基; 5-(1-メチル-5-トリフルオロメチル-3-ピラゾリル)-2-チエニル基; 2, 2'-ビチエン-5-イル基; 5'-プロモ-2, 2'-ビチエン-5-イル基、

(Ff14) 1-(4-メチルベンゼンスルホニル)インドール-3-イル基; 1-ベンジルインドール-3-イル基; 6-メトキシカルボニルインドール-3-イル基; 2-フェニルインドール-3-イル基;

(Ff15) 1-(3-トリフルオロメチル)フェニル-2, 5-ジメチル-3-ピリル基;

(Ff16) 6-クマリル基;

(Ff17) 2-(2-チエニル)-5-ベンゾイミダゾリル基; 6-ベンゾイミダゾリル基;

(Ff18) 2-(4-クロロフェニル)-4-オキサゾリル基;

(Ff19) 2-フェニル-4-チアゾリル基; 2-(4-クロロフェニル)-4-チアゾリル基; 2-(4-ニトロフェニル)-4-チアゾリル基; 2-(4-ピフェニル)-4-チアゾリル基;

(Ff20) 2-チアゾリル基;

(Ff21) 2-又は4-キノリニル基;

(Ff22) 8-メトキシ-3, 4-ジヒドロカルボスチリル-5-イル基; 8-メトキシ-1-メチル-3, 4-ジヒドロカルボスチリル-5-イル基; 8-ベンジルオキシ-3, 4-ジヒドロカルボスチリル-5-イル基; 8-メトキシカルボスチリル-5-イル基; 8-メトキシ-1-メチルカルボスチリル-5-イル基; 8-ベンジルオキシカルボスチリル-5-イル基; 8-メトキシ-3, 4-ジヒドロカルボスチリル-6-イル基; 8-メトキシ-1-メチル-3, 4-ジ

ヒドロカルボスチリル-6-イル基; 8-ベンジルオキシ-3, 4-ジヒドロカルボスチリル-6-イル基; 8-メトキシカルボスチリル-6-イル基; 8-メトキシ-1-メチルカルボスチリル-6-イル基; 8-ベンジルオキシカルボスチリル-6-イル基;

(Ff23) 6-イミダゾ [2, 1-b] チアゾリル基;

(Ff24) 2-イミダゾ [2, 1-a] ピリジル基;

(Ff25) 2, 2-ジメチル-6-クロマニル基;又は

(Ff26) 2, 3-ジヒドロ-5-ベンゾフラニル基を示す。)

F12-3) モルホリノ基;

F12-4) 1-イミダゾリル基;

F12-5) 1, 4-ジオキサ-8-アザスピロ[4, 5]-8-デシル基;

F12-6) 4-tert-ブトキシカルボニル-1-ホモピペラジニル基; 4-ベンジルオキシカルボニル-1-ホモピペラジニル基; 4-(4-ビフェニル)-1-ホモピペラジニル基、

F12-7) 1-tert-ブチル-2-ピペラジノン-4-イル基; 1-(4-トリフルオロメチルベンジル)-2-ピペラジノン-4-イル基;

F12-8) 4-オキソ-1-ピペリジニル基;

F12-9) 2-(4-トリフルオロメトキシフェノキシメチル) ピロリジン-1-イル基;

F12-10) 2-イソインドリニル基;

F13) 更に、R¹⁵及びR¹⁶は、隣接する窒素原子と共にヘテロ原子を介しもしくは介することなく互いに結合して、下記F13-1)~F13-11)に示す環状イミド又はアミドを形成していてもよい。

【0097】

F13-1) 2-スクシンイミド基;

F13-2) 2-オキソオキサゾリン-3-イル基;

F13-3) 2-オキソベンゾ-1, 3-オキサゾリジン-3-イル基; 5-プロモ-2-オキソベンゾ-1, 3-オキサゾリジン-3-イル基; 5-クロロ-2-オキソベンゾ-1, 3-オキサゾリジン-3-イル基; 5-フェニル-2-オキ

ソベンゾー 1, 3-オキサゾリジン-3-イル基;

F13-4) 2-オキソイミダゾリジン-1-イル基 (2-オキソイミダゾリジン-1-イル基の 3 位には、フェニル C 1~6 アルキル基 (フェニル環上には、ハロゲン及びメトキシ基からなる群より選ばれた基が 1~3 個置換していてもよい) 又はフェニル基が置換していてもよい) ;

F13-5) 2-オキソベンズイミダゾリジン-1-イル基 (ベンゼン環上にハロゲン、ハロゲン置換もしくは未置換の C 1~6 アルキル基、ジメチルアミノ基又はエトキシカルボニル基が置換していてもよく、イミダゾリジン環の 3 位には C 1~6 アルキル基; ハロゲンが 1~3 個置換していてもよいフェニル基; tert-ブトキシカルボニル基及びベンジルオキシカルボニル基からなる群より選ばれた基が置換してもよい 4-ピペリジニル基が置換していてもよい) ;

F13-6) フタルイミド-2-イル基;

F13-7) 3 位にメチル又はフッ素が 2 個置換したオキシインドール-1-イル基 ;

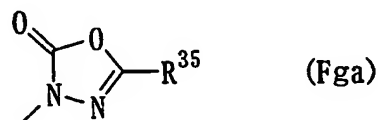
F13-8) ベンゾイックスルフィミド-2-イル基;

F13-9) 1H-2, 4-ベンゾオキサジン-3 (4H)-オン-4-イル基;

F13-10) 一般式 (Fga) で表される基:

【0098】

【化35】



【0099】

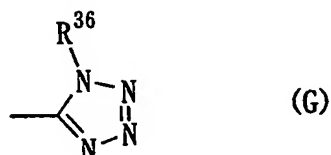
(式中、R³⁵は、水素原子; ハロゲン置換もしくは未置換のフェニル C 1~6 アルキル基; ハロゲン置換もしくは未置換のフェノキシメチル基; ハロゲン置換もしくは未置換のスチリル基; ハロゲン、ハロゲン置換もしくは未置換の C 1~6 アルキル基及びハロゲン置換もしくは未置換の C 1~6 アルコキシ基からなる群より選ばれた基の少なくとも 1 種が置換していてもよいフェニル基; ビフェニル基; 4-ピリジル基又は 2-ピラジニル基を示す。)

F13-11) 5-(4-トリフルオロメチルベンジリデン)-1,3-チアゾリジン-2、4-ジオン-3-イル基;

一般式 (G) で表される基;

【0100】

【化36】



【0101】

(式中、 R^{36} は、C1～6アルキル基又はハロゲン置換もしくは未置換のフェニル基を示す。)]

化合物(1a)又は化合物(1b)と化合物(7)との反応は、適当な溶媒中又は無溶媒下、塩基性化合物の存在下又は非存在下に行われる。

【0102】

ここで使用される溶媒としては、例えば、水、メタノール、エタノール、イソプロパノール、*n*-ブタノール、*tert*-ブタノール等のアルコール類、ベンゼン、トルエン、キシレン、テトラリン、流動パラフィン等の芳香族炭化水素類、ジクロロメタン、ジクロロエタン、クロロホルム、四塩化炭素等のハロゲン化炭化水素類、ジエチルエーテル、ジオキサン、テトラヒドロフラン、ジグライム、ジプロピルエーテル等のエーテル類、*n*-ヘキサン、*n*-ブタン、シクロヘキサン等の飽和炭化水素類、アセトン、メチルエチルケトン等のケトン類、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、ヘキサメチルリン酸トリアミド、アセトニトリル等の極性溶媒、又はこれらの混合溶媒等を挙げることができる。

【0103】

塩基性化合物としては、公知の無機塩基及び有機塩基を広く使用できる。

【0104】

無機塩基としては、例えば炭酸ナトリウム、炭酸カリウム等のアルカリ金属炭酸塩、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム等のアルカリ金属炭酸水素塩、水

酸化ナトリウム、水酸化カリウム等のアルカリ金属水酸化物、磷酸ナトリウム、磷酸カリウム等のアルカリ金属金属磷酸塩、水素化ナトリウム、水素化カリウム等のアルカリ金属水素化物、カリウム、ナトリウム等のアルカリ金属、ナトリウムアミド等のアルカリ金属アミド化物、ナトリウムメチラート、ナトリウムエチラート、ナトリウム tert-ブトキシド等のアルカリ金属アルコラート等が挙げられる。

【0105】

有機塩基としては、例えば、酢酸ナトリウム、酢酸カリウム等の酢酸塩、ピリジン、トリメチルアミン、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ジメチルアニリン、1-メチル-2-ピロリジノン (NMP)、1-メチルピロリジン、N-メチルモルホリン、N, N-ジメチル-4-アミノピリジン、1, 5-ジアザビシクロ [4. 3. 0] ノネン-5 (DBN)、1, 8-ジアザビシクロ [5. 4. 0] ウンデセン-7 (DBU)、1, 4-ジアザビシクロ [2. 2. 2] オクタン (DABCO) 等が挙げられる。

【0106】

化合物 (7) の使用量は、化合物 (1 a) 又は化合物 (1 b) 1 モルに対して、通常少なくとも 1 モル程度、好ましくは 1 ~ 5 モル程度である。

【0107】

塩基性化合物の使用量は、化合物 (1 a) 又は化合物 (1 b) 1 モルに対して、通常 0. 1 ~ 1 モル程度、好ましくは 0. 1 ~ 0. 5 モル程度である。

【0108】

化合物 (1 a) 又は化合物 (1 b) と化合物 (7) との反応は、通常室温 ~ 150℃、好ましくは室温 ~ 120℃付近にて行われ、一般に 10 分 ~ 24 時間程度で終了する。

【0109】

化合物 (8 a) を化合物 (9 a) に導く反応及び化合物 (8 b) を化合物 (9 b) に導く反応は、適当な溶媒中又は無溶媒下、塩基性化合物の存在下で行われる。

【0110】

ここで使用される溶媒及び塩基性化合物は、前記化合物（1 a）又は化合物（1 b）と化合物（7）との反応で用いられる溶媒及び塩基性化合物をいずれも使用することができる。

【0111】

塩基性化合物の使用量は、化合物（8 a）又は（8 b）1モルに対して、通常少なくとも1モル程度、好ましくは1～2モル程度である。

【0112】

該反応は、通常0～150℃、好ましくは室温～120℃付近にて行われ、一般に10分～48時間程度にて終了する。

【0113】

上記各々の反応で得られる目的化合物は、通常分離手段により反応混合物から分離され、更に精製することができる。斯かる分離及び精製手段としては、例えば、蒸留法、再結晶法、カラムクロマトグラフィー、イオン交換クロマトグラフィー、ゲルクロマトグラフィー、親和クロマトグラフィー、プレパラティヴ薄層クロマトグラフィー、溶媒抽出法等を挙げることができる。

【0114】

本発明の一般式（1）で表される1位置換-4-ニトロイミダゾール化合物中、塩基性基を有する化合物は、通常薬理的に許容される酸と容易に塩を形成し得る。斯かる酸としては、例えば、硫酸、硝酸、塩酸、燐酸、臭化水素酸等の無機酸、酢酸、p-トルエンスルホン酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、シュウ酸、マレイン酸、フマル酸、クエン酸、コハク酸、リンゴ酸、酒石酸、マロン酸、乳酸、安息香酸等の有機酸を例示できる。

【0115】

本発明の一般式（1）で表される1位置換-4-ニトロイミダゾール化合物には、立体異性体、光学異性体が包含される。

【0116】

【発明の効果】

本発明の一般式（1）で表される1位置換-4-ニトロイミダゾール化合物は、上記反応式-3に示すように抗結核薬を合成するための中間体として好適に使

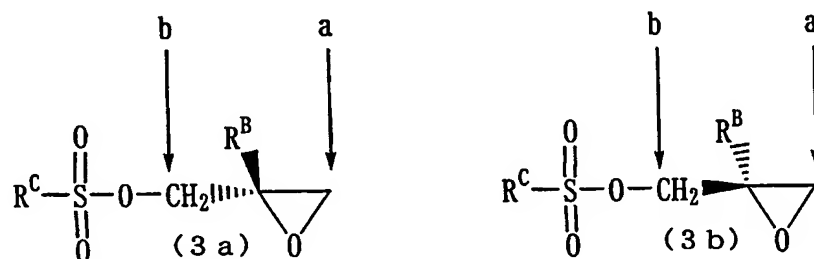
用できる。

【0117】

本発明の一般式(1)で表される1位置換-4-ニトロイミダゾール化合物は、化合物(3)を出発原料として使用することにより製造される。化合物(3)(即ち、化合物(3a)又は化合物(3b))を出発原料に用いることにより、4-ニトロイミダゾール化合物(2)との反応が、下記に示す特定位置(b)で選択的に起こり、その結果光学純度の高い本発明化合物(1)(化合物(1a)又は化合物(1b))を1工程で、高収率で製造することができる。

【0118】

【化37】



【0119】

【実施例】

以下に参考例及び実施例を掲げて、本発明をより一層明らかにする。

【0120】

参考例1

(S)-2-メチルグリシジル-4-ニトロベンゼンスルホネートの製造

-10℃に冷却したβ-メタリルアルコール(83.0g)、D-(+)-酒石酸ジイソプロピル(16.19g)及びモレキュラーシーブズ4A(41.5g)のトルエン(830ml)溶液に、チタンテトライソプロポキシド(17.0ml)を滴下し、-10℃で30分間攪拌した後、80%クメンヒドロペルオキシド(415ml)を-10℃~-2℃で滴下した。反応混合物を0℃で22時間攪拌した後、トリメチルホスファイト(141.1ml)を-20℃~-5℃で滴下し、過剰のクメンヒドロペルオキシドを還元した。この還元反応は、ヨ

ウ化亜鉛デンプン紙によりその終点を確認した。

【0121】

反応混合物にトリエチルアミン (219 ml) を加え、4-ニトロベンゼンスルホニルクロリド (332 g) のトルエン (830 ml) 溶液を -30°C ~ -16°C で滴下し、 -10°C で1時間攪拌した。反応懸濁液をセライト濾過し、濾液を15%酒石酸水溶液、飽和重曹水及び飽和食塩水で順次洗浄した。有機相を硫酸マグネシウム上で乾燥した後、減圧濃縮して褐色オイル (695 g) を得た。

【0122】

得られた褐色オイルにジイソプロピルエーテル (3320 ml) を加えて結晶化し、濾取した結晶をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液: ジクロロメタン) により精製した後、ジイソプロピルエーテル/酢酸エチル (5/1) から再結晶して、淡黄色結晶の標記化合物 119.1 g (収率 37.9%) を得た。

。

【0123】

融点: $71-72^{\circ}\text{C}$

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 1.38 (3H, s), 2.67 (1H, d, $J=4.8\text{ Hz}$), 2.72 (1H, d, $J=4.5\text{ Hz}$), 4.03 (1H, d, $J=11.1\text{ Hz}$), 4.27 (1H, d, $J=11.1\text{ Hz}$), 8.10-8.15 (2H, m), 8.39-8.44 (2H, m)

光学純度: 96.6% e. e.

光学純度は、以下の条件で高速液体クロマトグラフィー (HPLC) にて測定した。

カラム: CHIRALPAK AD (4.6 mm ϕ \times 250 mm) (ダイセル化学工業製)

移動層: n-ヘキサン/イソプロパノール = 800/200

流速: 1.0 ml/分

検出波長: 254 nm。

【0124】

参考例 2

(R)-2-メチルグリシジル-4-ニトロベンゼンスルホネートの製造

−15℃に冷却したβ-メタリルアルコール(10.0g)、L-(+)-酒石酸ジイソプロピル(1.95g)、モレキュラーシーブズ3A(5.13g)のトルエン(100ml)溶液に、チタンテトライソプロポキシド(2.0ml)を滴下し、−10℃で30分間攪拌した後、80%クメンヒドロペルオキシド(49.6ml)を−10℃〜−2℃で滴下した。反応混合物を−5℃で18時間攪拌した後、トリメチルホスファイト(18.1ml)を−10℃〜−2℃で滴下し、過剰のクメンヒドロペルオキシドを還元した。この還元反応は、ヨウ化亜鉛デンプン紙によりその終点を確認した。

【0125】

反応混合物にトリエチルアミン(23.2ml)及びN,N-ジメチル-4-アミノピリジン(1.02g)のトルエン(20ml)溶液を加え、4-ニトロベンゼンスルホニルクロリド(35.15g)のトルエン(80ml)溶液を−10℃〜−2℃で滴下し、−5℃で3時間攪拌した。反応懸濁液をセライト濾過し、濾液を15%酒石酸水溶液、飽和重曹水及び飽和食塩水で順次洗浄した。有機相を硫酸マグネシウム上で乾燥した後、減圧濃縮して褐色オイル(101.0g)を得た。

【0126】

得られた褐色オイルにn-ヘキサン(100ml)を加え結晶化し、結晶を濾取し、真空乾燥した。結晶をジイソプロピルエーテル/酢酸エチル(5/1)から再結晶して、淡黄色結晶の標記化合物18.6gを得た(収率48.9%)。

【0127】

融点: 71-72℃

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 1.38 (3H, s), 2.67 (1H, d, $J=4.8\text{ Hz}$), 2.72 (1H, d, $J=4.5\text{ Hz}$), 4.03 (1H, d, $J=11.1\text{ Hz}$), 4.27 (1H, d, $J=11.1\text{ Hz}$), 8.10-8.15 (2H, m), 8.39-8.44 (2H, m)

光学純度: 97.0% e. e.

光学純度は、以下の条件で高速液体クロマトグラフィー(HPLC)にて測定した。

カラム: CHIRALPAK AD (4.6 mm ϕ \times 250 mm) (ダイセル化学工業製)

移動層: n-ヘキサン/イソプロパノール=800/200

流速: 1.0 ml/分

検出波長: 254 nm。

【0128】

参考例 3

(R)-2-メチルグリシジル-3-ニトロベンゼンスルホネートの製造

-5℃に冷却した β -メタリルアルコール(10.0 g)、L-(+)-酒石酸ジイソプロピル(3.89 g)及びモレキュラーシーブズ4A(10.0 g)のトルエン(200 ml)溶液に、チタンテトライソプロポキシド(4.07 ml)を滴下し、-5℃で30分間攪拌した後、80%クメンヒドロペルオキシド(49.6 ml)を-13℃~-10℃で滴下した。反応混合物を-10℃で3.5時間攪拌した後、トリメチルホスファイト(18.1 ml)を-15℃~-5℃で滴下し、過剰のクメンヒドロペルオキシドを還元した。この還元反応は、ヨウ化亜鉛デンプン紙によりその終点を確認した。

【0129】

反応混合物にN,N-ジメチル-4-アミノピリジン(2.0 g)の塩化メチレン(10 ml)溶液及びトリエチルアミン(23.2 ml)を加え、3-ニトロベンゼンスルホニルクロリド(33.9 g)の塩化メチレン(50 ml)溶液を-15℃~-5℃で滴下し、-10℃で17時間攪拌した。反応懸濁液をセライト濾過し、濾液を15%酒石酸水溶液、飽和重曹水及び飽和食塩水で順次洗浄し、有機層を硫酸マグネシウム上で乾燥した後、減圧濃縮して褐色オイル(129.2 g)を得た。

【0130】

得られた褐色オイルをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液: n-ヘキサン/酢酸エチル=3/1)により精製し、(R)-2-メチルグリシジル-3-ニトロベンゼンスルホネートを淡黄色オイルとして24.14 g得た(収率63.5%)。

【0131】

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 1.38 (3H, s), 2.67 (1H, d, $J=4.8\text{ Hz}$), 2.73 (1H, d, $J=4.8\text{ Hz}$), 4.05 (1H, d, $J=11.0\text{ Hz}$), 4.28 (1H, d, $J=11.0\text{ Hz}$), 7.81 (1H, d, $J=8.2, 7.8\text{ Hz}$), 8.26 (1H, ddd, 7.8, 1.8, 1.0 Hz), 8.53 (1H, ddd, 8.2, 2.1, 1.0 Hz), 8.78 (1H, dd, $J=2.1, 1.8\text{ Hz}$)

光学純度: 92.6% e. e.

光学純度は、以下の条件で高速液体クロマトグラフィー (HPLC) にて測定した。

カラム: CHIRALPAK AD (4.6 mm ϕ \times 250 mm) (ダイセル化学工業製)

移動層: n-ヘキサン/イソプロパノール = 850/150

流速: 1.0 ml/分

検出波長: 254 nm。

【0132】

実施例 1

(S)-2-クロロ-1-(2-メチル-2-オキシラニルメチル)-4-ニトロ-1H-イミダゾールの製造

(R)-2-メチルグリシジル-4-ニトロベンゼンスルホネート (0.5 g, 96.5% e. e.) の DMF (2.5 ml) 溶液に、2-クロロ-4-ニトロ-1H-イミダゾール (0.324 g) 及び炭酸カリウム (0.330 g) を室温で加えた。50℃で4時間攪拌した後、室温まで冷却し、水に注ぎ反応を停止した。酢酸エチルで抽出した。抽出物を水及び飽和食塩水で順次洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥した後減圧濃縮して黄色固体を得た。

【0133】

得られた黄色固体をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液: n-ヘキサン/酢酸エチル = 7/3) により精製し、(S)-2-クロロ-1-(2-メチル-2-オキシラニルメチル)-4-ニトロ-1H-イミダゾールを淡黄色結晶として 0.341 g 得た (収率 85.6%)。

【0134】

融点: 65.5-67.0℃

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 1.39 (3H, s), 2.62 (1H, d, $J=3.6\text{ Hz}$), 2.79 (1H, d, $J=3.6\text{ Hz}$), 3.99 (1H, d, $J=14.7\text{ Hz}$), 4.38 (1H, d, $J=14.7\text{ Hz}$), 7.87 (1H, s)

光学純度: 95.4 % e. e

光学純度は、以下の条件で高速液体クロマトグラフィー (HPLC) にて測定した。

カラム: CHIRALPAK AD (4.6 mm ϕ \times 250 mm) (ダイセル化学工業製)

移動層: n-ヘキサン/イソプロパノール = 850/150

流速: 1.0 ml/分

検出波長: 254 nm。

【0135】

実施例 2

(S)-2-クロロ-1-(2-メチル-2-オキシラニルメチル)-4-ニトロ-1H-イミダゾールの製造

(R)-2-メチルグリシジル-3-ニトロベンゼンスルホネート (0.5 g, 92.6% e. e.) の DMF (2.5 ml) 溶液に、2-クロロ-4-ニトロ-1H-イミダゾール (0.270 g) 及び炭酸カリウム (0.330 g) を室温で加えた。この混合物を 50℃ で 3 時間攪拌した後、室温まで冷却し、水に注ぎ反応を停止した。

【0136】

反応混合物を酢酸エチルで抽出し、水及び飽和食塩水で順次洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥した後、減圧濃縮して黄色固体を得た。

【0137】

得られた黄色固体をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液: n-ヘキサン/酢酸エチル = 7/3) により精製し、(S)-2-クロロ-1-(2-メチル-2-オキシラニルメチル)-4-ニトロ-1H-イミダゾールを淡黄色結晶として得た (0.307 g, 77.0% 収率)。

【0138】

融点: 65.5-67.0℃

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 1.39 (3H, s), 2.62 (1H, d, $J=3.6\text{ Hz}$), 2.79 (1H, d, $J=3.6\text{ Hz}$), 3.99 (1H, d, $J=14.7\text{ Hz}$), 4.38 (1H, d, $J=14.7\text{ Hz}$), 7.87 (1H, s)

光学純度: 91.9% e. e.

光学純度は、以下の条件で高速液体クロマトグラフィー (HPLC) にて測定した。

カラム: CHIRALPAK AD (4.6 mm ϕ \times 250 mm) (ダイセル化学工業製)

移動層: n-ヘキサン/イソプロパノール=850/150

流速: 1.0 ml/分

検出波長: 254 nm。

【0139】

実施例3

(R)-2-ブロモ-1-(2-メチル-2-オキシラニルメチル)-4-ニトロ-1H-イミダゾールの製造

2-ブロモ-4-ニトロ-1H-イミダゾール100 g、(S)-4-ニトロベンゼンスルホン酸2-メチル-2-オキシラニルメチルエステル142.4 g、炭酸カリウム93.6 g、フッ化セシウム15.8 g及びジメチルホルムアミド420 mlの懸濁液を35~40℃にて26時間攪拌した。反応液を水1.2リットル中に注ぎ、酢酸エチル1リットルにより2回抽出した。酢酸エチル相を合わせ、水1.2リットルにより2回洗浄後、飽和食塩水800 mlにより洗浄し、硫酸マグネシウムにより乾燥した。減圧濾過後、濾液を減圧下にて濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液: n-ヘキサン/酢酸エチル=1/1) により精製することにより、黄色粉末の(R)-2-ブロモ-1-(2-メチル-2-オキシラニルメチル)-4-ニトロ-1H-イミダゾール (110.9 g、収率81%) を得た。

【0140】

融点: 93.0-94.0℃

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 1.38 (3H, s), 2.61 (1H, d, $J=4.0\text{ Hz}$), 2.78 (1H, d, $J=4.0\text{ Hz}$), 4.00 (1H, d, $J=14.9\text{ Hz}$), 4.38 (1H, d, $J=14.9\text{ Hz}$), 7.92 (1H, s)

光学純度: 96.6% ee

光学純度は、以下の条件で高速液体クロマトグラフィー (HPLC) にて測定した。

カラム: CHIRALPAK AD (4.6 mm ϕ \times 250 mm) (ダイセル化学工業製)

移動層: n-ヘキサン/エタノール = 4/1

流速: 1.0 ml/分

検出波長: 254 nm。

【0141】

実施例 4

(R)-2-クロロ-1-(2-メチル-2-オキシラニルメチル)-4-ニトロ-1H-イミダゾールの製造

(S)-2-メチルグリシジル-4-ニトロベンゼンスルホネート (50.0 g, 97.8% e. e.) の DMF (100 ml) 溶液に、2-クロロ-4-ニトロ-1H-イミダゾール (26.99 g) 及び炭酸カリウム (27.82 g) を室温で加えた。この混合物を 50℃ で 9 時間攪拌した後、室温まで冷却し、酢酸エチル (150 ml) を加えて不溶物を除去した後、水及び飽和食塩水で順次洗浄した。酢酸エチル相を硫酸マグネシウム上で乾燥した後、減圧濃縮して淡褐色固体 (38.2 g) を得た。

【0142】

得られた淡褐色固体をトルエン (380 ml) に溶解し、シリカゲル (7.6 g) を加え、室温で攪拌した後シリカゲルを濾過した。この処理を 2 回繰り返した後に母液を濃縮し、残渣にジイソプロピルエーテルを加え結晶化して、(R)-2-クロロ-1-(2-メチルオキシラニルメチル)-4-ニトロ-1H-イミダゾールを淡黄色結晶として 25.54 g 得た (64.1% 収率)。

【0143】

融点: 65.5-67.0℃

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 1.39 (3H, s), 2.62 (1H, d, $J=3.6\text{ Hz}$), 2.79 (1H, d, $J=3.6\text{ Hz}$), 3.99 (1H, d, $J=14.7\text{ Hz}$), 4.38 (1H, d, $J=14.7\text{ Hz}$), 7.87 (1H, s)

光学純度: 95.9% e. e.

光学純度は、以下の条件で高速液体クロマトグラフィー (HPLC) にて測定した。

カラム: CHIRALPAK AD (4.6 mm ϕ \times 250 mm) (ダイセル化学工業製)

移動層: n-ヘキサン/イソプロパノール = 850/150

流速: 1.0 ml/分

検出波長: 254 nm。

【0144】

参考例 4

(S)-1-(2-クロロ-4-ニトロイミダゾール-1-イル)-2-メチル-3-[4-(4-トリフルオロメトキシフェニル)ピペラジン-1-イル]プロパン-2-オール

実施例 4 で製造した (R)-2-クロロ-1-(2-メチル-2-オキシラニルメチル)-4-ニトロ-1H-イミダゾール (2.50 g、11.5 ミリモル) のジメチルホルムアミド (25 ml) 中の混合物を 70℃ にて 7 時間攪拌した。反応液を室温に戻し、水を加え、酢酸エチルにより 2 回抽出した。有機相を合わせ、3 回水洗し、硫酸マグネシウムにより乾燥した後、濾過した。濾液を減圧下にて濃縮して、微黄色油状物の (S)-1-(2-クロロ-4-ニトロイミダゾール-1-イル)-2-メチル-3-[4-(4-トリフルオロメトキシフェニル)ピペラジン-1-イル]プロパン-2-オール (5.55 g、収率 100%) を得た。

【0145】

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm:

1. 18 (3H, s), 2. 41 (1H, d, $J=13.8$ Hz), 2. 56 (1H, d, $J=13.8$ Hz), 2. 67-2. 80 (2H, m), 2. 85-2. 96 (2H, m), 3. 13-3. 25 (4H, m), 4. 03 (2H, s), 6. 83-6. 93 (2H, m), 7. 07-7. 17 (2H, m), 8. 07 (1H, s)。

【0146】

参考例 5

(S)-2-[4-(4-トリフルオロメトキシフェニル)ピペラジン-1-イルメチル]-2-メチル-6-ニトロ-2, 3-ジヒドロイミダゾ[2, 1-b]オキサゾールの製造

参考例 4 で製造した (S)-1-(2-クロロ-4-ニトロイミダゾール-1-イル)-2-メチル-3-[4-(4-トリフルオロメトキシフェニル)ピペラジン-1-イル]プロパン-2-オール (5. 85 g, 12. 61 ミリモルの THF (150 ml) 溶液に氷冷下、水素化ナトリウム (0. 76 g, 18. 92 ミリモル) を加え、6 時間加熱還流した。反応液を減圧濃縮し、氷冷し、水及び酢酸エチルを加え、析出物を濾取し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (n -ヘキサン/酢酸エチル=1/1) により精製し、イソプロパノールから再結晶し、微黄色固体の (S)-2-[4-(4-トリフルオロメトキシフェニル)ピペラジン-1-イル]メチル-2-メチル-6-ニトロ-2, 3-ジヒドロイミダゾ[2, 1-b]オキサゾール (2. 58 g、収率 48%) を得た。

光学純度 99. 8% ee

$[\alpha]_D^{26}=8. 80^\circ$ (濃度: 1. 000, CHCl₃)

融点 129-130℃。

【0147】

試験例 1 (寒天平板希釈法による抗菌試験)

参考例 5 で得られた (S)-2-[4-(4-トリフルオロメトキシフェニル)ピペラジン-1-イル]メチル-2-メチル-6-ニトロ-2, 3-ジヒドロイミダゾ[2, 1-b]オキサゾールについて、結核菌属 (*M. tuberculosis* H37 Rv) に対する最小発育阻止濃度を、7H11 培地 (BBL 社製) を用いて求めた。

上記菌株は、予め 7 H 9 培地 (BBL社製) で培養し、生菌数を算出し、 -80°C で凍結保存した菌液を使用し、最終生菌数を約 10^6 CFU/ml に調製しておいた。このように調製した菌液を、試験化合物含有の 7 H 11 寒天培地に $5 \mu\text{l}$ 接種し、 37°C で 14 日間培養した後、最小発育阻止濃度を測定するための試験に供した。

【0148】

M. tuberculosis H37Rv に対する最小発育阻止濃度は、 $0.024 \mu\text{g/ml}$ であった。

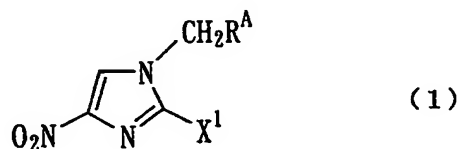
【書類名】 要約書

【要約】

【課題】 本発明は、抗結核剤を合成するための中間体として有用な 1 位置換-4-ニトロイミダゾール化合物を提供することを課題とする。

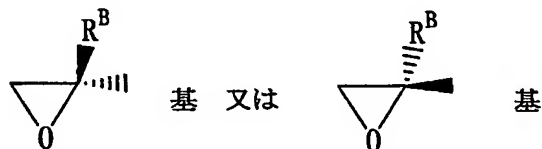
【解決手段】 本発明の 1 位置換-4-ニトロイミダゾール化合物は、一般式 (1)

【化 1】



[式中、RAは、

【化 2】



を示す。RBは、低級アルキル基を示す。X1は、ハロゲン原子を示す。]

で表される。本発明化合物は、4-ニトロイミダゾール化合物とグリシジルベンゼンスルホネート化合物とを反応させることにより製造される。

【選択図】 なし

特願 2003-037914

出願人履歴情報

識別番号

[000206956]

1. 変更年月日

1990年 8月27日

[変更理由]

新規登録

住所

東京都千代田区神田司町2丁目9番地

氏名

大塚製薬株式会社